

UNIVERSITE DE PICARDIE - FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS

ANNEE 1975

N°

47

L'ERYTHROCYTOSE DE LA PHASE INITIALE DE L'HEPATITE VIRALE

AUTRES MANIFESTATIONS HEMATOLOGIQUES
CONNUES DE L'HEPATITE VIRALE

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

LE 12 JUIN 1975

par

Dominique CHIVRAC

Interne des Hôpitaux

Président de Thèse : Monsieur le Professeur Alfred LORRIAUX
Juges : Monsieur le Professeur Jean-Pierre BENHAMOU
Monsieur le Professeur Jacques MESSERSCHMITT
Monsieur le Professeur Jacques DELOBEL

L'ERYTHROCYTOSE DE LA PHASE INITIALE DE L'HEPATITE VIRALE

AUTRES MANIFESTATIONS HEMATOLOGIQUES

CONNUES DE L'HEPATITE VIRALE

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

LE 12 JUIN 1975

par

Dominique CHIVRAC

Interne des Hôpitaux

Président de Thèse : Monsieur le Professeur Alfred LORRIAUX

Juges : Monsieur le Professeur Jean-Pierre BENHAMOU

Monsieur le Professeur Jacques MESSERSCHMITT

Monsieur le Professeur Jacques DELOBEL



A LA MEMOIRE DE MON PERE

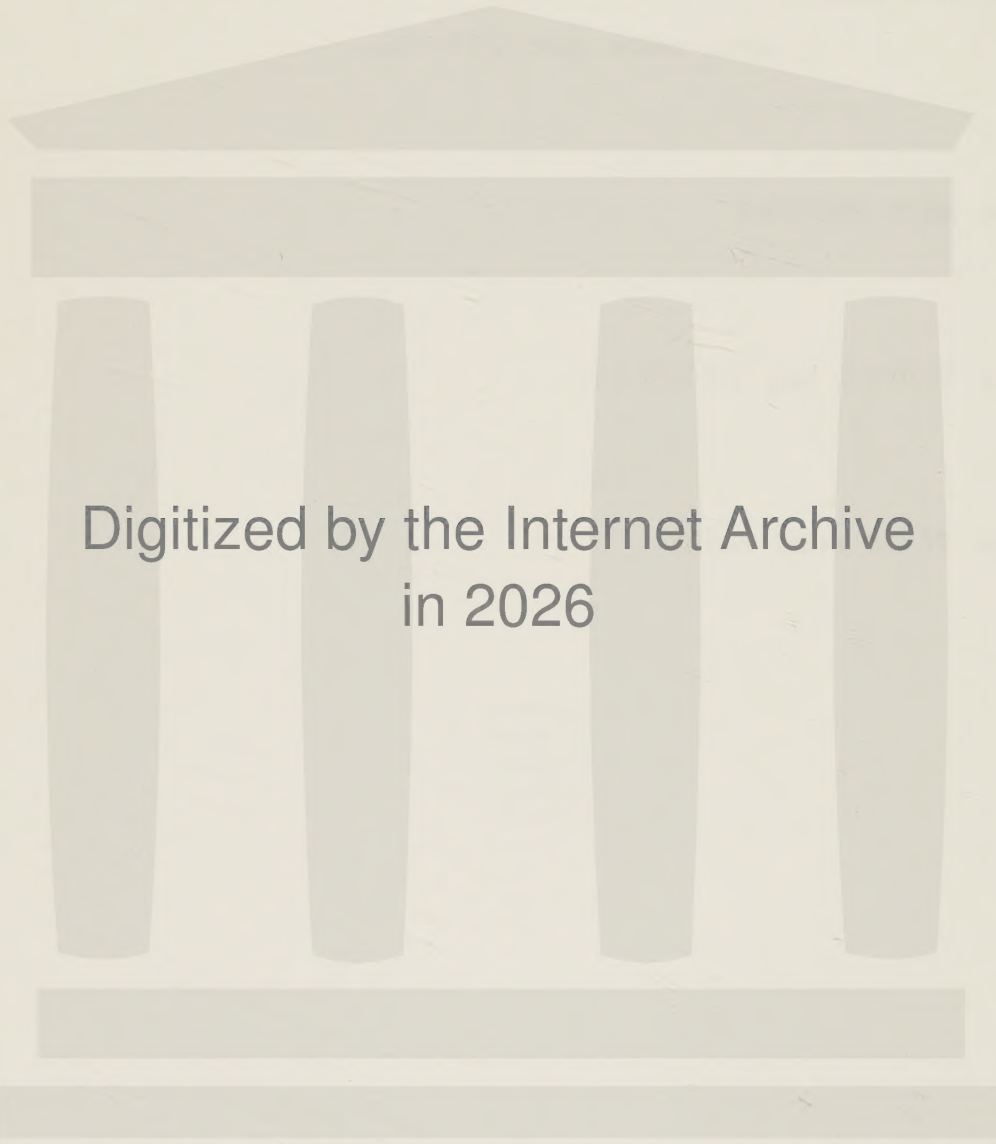
A MA MERE,

avec toute mon affection.

A MES SOEURS

A TOUTE MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545930_0007

A mon Maître et Président de Thèse,

Monsieur le professeur Alfred LORRIAUX
Professeur titulaire de la Chaire de Clinique Médicale.
Médecin des Hôpitaux - Chef de Service.
Chevalier de l'Ordre National du Mérite.
Officier des Palmes Académiques.

Vous m'avez paternellement accueillie dans votre
Service dès le début de mon Externat.

J'ai toujours trouvé auprès de vous l'heureux mélange
de sens clinique, de bonté et de dévouement qui vous
caractérise.

Vous m'avez fait l'honneur et la joie d'accepter
d'être mon Président de Thèse.

Veuillez être assuré de toute ma reconnaissance
et de mon profond attachement.

A mes Juges,

Monsieur le Professeur Jean-Pierre BENHAMOU

Vous avez bien voulu m'apporter votre aide dans la réalisation de ce travail.

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de le juger.

Monsieur le Professeur Jacques MESSERSCHMITT

Vous m'avez toujours reçue avec bienveillance dans votre Laboratoire, et initiée à l'Hématologie.

Veillez trouver aujourd'hui l'expression de ma respectueuse affection.

Monsieur le Professeur Jacques DELOBEL

Vous m'avez fait apprécier la qualité de votre enseignement.

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux

Externat:

Monsieur le Professeur LORRIAUX

Monsieur le Professeur STOPPA

Monsieur le Docteur TRÎNEZ

Monsieur le Docteur BLANCHARD

Monsieur le Professeur VITSE

Internat:

Monsieur le Professeur LORRIAUX

Monsieur le Professeur MIZON

Monsieur le Docteur TRINEZ

A mes conférenciers d'Internat,

Monsieur le Professeur Agrégé VIVES

Monsieur le Docteur LIENARD

A tous les membres du Service de Clinique Médicale A
et du Laboratoire d'Hématologie.

PLAN

INTRODUCTION

PREMIERE PARTIE : Etude de 39 sujets atteints d'hépatite virale aiguë commune. - Mise en évidence de l'existence d'une érythrocytose absolue pendant la phase initiale de l'hépatite.

DEUXIEME PARTIE : Discussion des mécanismes possibles de l'érythrocytose associée aux affections hépatiques et en particulier à l'hépatite virale aiguë commune.

- A. Affections hépatiques associée à une érythrocytose.
- B. Rôle du foie dans le métabolisme de l'érythropoïétine
 - I. Production hépatique d'érythropoïétine
 - II. Rôle du foie dans le catabolisme de l'érythropoïétine
- C. Mécanismes responsables de l'érythrocytose associée aux affections hépatiques.

TROISIEME PARTIE: Etude des autres manifestations hématologiques connues des hépatites virales.

- A. Atteinte des érythrocytes
 - I. Diminution de la durée de vie des hématies
 - II. Insuffisance de l'érythropoïèse
- B. Leucocytes
- C. Plaquettes
- D. Aplasie médullaire post-hépatitique

CONCLUSIONS

BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

Les manifestations hématologiques des affections hépatiques ont fait l'objet de nombreux travaux. Les anomalies érythrocytaires ont été les plus étudiées. L'anémie, dont le mécanisme reste mal connu est fréquemment observée au cours des maladies chroniques du foie et des hépatites aiguës.

L'érythrocytose n'est décrite que beaucoup plus rarement, essentiellement associée aux affections tumorales hépatiques.

Le but de ce travail est de mettre en évidence au cours de la phase initiale de l'hépatite virale aiguë commune une érythrocytose absolue qui a été récemment constatée par plusieurs auteurs.

Les mécanismes possibles de cette érythrocytose seront ensuite discutés.

Enfin, les autres manifestations hématologiques, érythrocytaires, leucocytaires et plaquettaires connues de l'hépatite virale seront étudiées.

PREMIERE PARTIE

Etude de trente-neuf sujets atteints d'hépatite virale aigue commune.

Mise en évidence de l'existence d'une érythrocytose absolue pendant la phase initiale de l'hépatite.

MATERIEL ET METHODES :

PATIENTS : Trente neuf sujets atteints d'hépatite virale aigue commune ont été étudiés. Il s'agit de 21 hommes (groupe I) et de 18 femmes (groupe II).

Les moyennes d'âge sont respectivement de 34 ans (âges extrêmes : 16 et 63 ans) pour le groupe I, et de 42 ans (âges extrêmes : 16 et 75 ans) pour le groupe II.

Au moment de leur hospitalisation, les sujets étudiés n'étaient atteints d'aucune autre affection hépatique ou extra-hépatique évolutive connue.

Chez tous les patients, le diagnostic d'hépatite virale aigue a été porté devant l'existence de signes cliniques et/ou biologiques caractéristiques.

1- Signes cliniques :

Trente six malades (19 hommes et 17 femmes) étaient ictériques lors de leur admission à l'hôpital. Dans trois cas, (N° 15 21 et 30, Tableaux I et II) il n'a pas été observé d'ictère.

Des manifestations générales ou digestives caractéristiques avaient précédé l'apparition de l'ictère ou l'hospitalisation dans la plupart des cas :

- Asthénie dans 24 cas
- Fièvre dans 15 cas
- Eléments de la triade de Caroli isolés ou

associés dans 17 cas :

+ Céphalées : cas n° 9, 10, 11, 14, 17, 19, 20, 23, 26, 33, 38.

+ Arthralgies : cas n° 1, 6, 8, 10, 11, 23, 25, 28, 32, 33.

+ Urticaire : cas n° 3, 8, 23, 24, 25, 33, 38.

- Manifestations digestives (anorexie, nausées vomissements pesanteur et douleurs de l'hypochondre droit) dans 25 cas.

Un contage possible était trouvé chez 18 malades :

- Trois femmes exerçaient une profession exposée : deux infirmières (cas n° 24 et 29) , et une laborantine hospitalière (cas n° 38). En outre, l'une d'elles (cas n°24) avait reçu trois mois auparavant plusieurs injections intramusculaires faites avec le matériel de l'hôpital où elle travaillait, et où plusieurs cas d'hépatite virale avaient été observés.

- Cinq sujets signalaient un ou plusieurs cas récents d'hépatite virale dans leur famille ou leur entourage habituel (cas n° 5, 10, 15, 28, 35).

- Sept malades avaient reçu 2 à 4 mois avant le début de l'ictère des transfusions sanguines pour des raisons diverses :

- + cas n° 1 : fracture du plateau tibial opérée deux mois avant l'ictère
- + cas n° 2 : plaie abdominale avec perforation intestinale quatre mois avant l'ictère
- + cas n° 12 : sténose pylorique ulcéreuse opérée quatre mois auparavant
- + cas n° 26 : avortement spontané hémorragique trois mois plus tôt
- + cas n° 27 : hémoptysie importante deux mois avant l'ictère
- + cas n° 34 : brûlure étendue deux mois avant l'hépatite
- + cas n° 35 : mise en place deux mois auparavant d'une prothèse totale de hanche pour coxarthrose.

- Six malades signalaient des injections intramusculaires ou intraveineuses dans les mois précédents (cas n° 8, 11, 14, 24, 32, 35).

Une hépatomégalie modérée était trouvée à l'examen clinique dans 13 cas (n° 1, 4, 5, 8, 9, 12, 14, 19, 20, 22, 26, 28, 34), une splénomégalie dans un cas (n° 19), des adénopathies cervicales dans 3 cas (18, 19, 32).

Nous ne possédons aucun renseignement clinique concernant les cas n° 16, 36 et 37.

2- Signes biologiques :

Des signes biologiques de cytolysé hépatique importante, c'est à dire une élévation du taux sanguin d'alanine-aminotransférase supérieure à 10 fois la valeur normale (40 Unités Frankel) étaient observés chez les 38 malades vus précocément.

Dans le cas n°3 le taux relativement bas d'alanine-aminotransférase peut être expliqué par le fait que le malade n'a été hospitalisé qu'au douzième jour d'ictère. Le diagnostic d'hépatite virale a néanmoins été retenu en raison de la phase pré-ictérique caractéristique comportant fièvre, asthénie et urticaire.

3- Evolution :

Dans tous les cas, l'évolution a confirmé le diagnostic d'hépatite virale aigue commune, puisque la guérison clinique et biologique a toujours été observée dans un délai inférieur à trois mois.

METHODES :

Dans les 39 dossiers étudiés, nous avons pu recueillir les résultats de deux séries d'examens biologiques faites, la première lors de l'admission à l'hôpital, la deuxième 5 à 56 jours plus tard (18 jours en moyenne). Ces examens biologiques comprenaient :

- le dosage de l'alanine-aminotransférase et de la bilirubine, la numération erythrocytaire, la détermination de l'hématocrite, du taux d'hémoglobine plasmatique et du volume globulaire moyen chez tous les sujets. Dans un seul cas (n°6), nous ne possédons pas le résultat du dosage de l'hémoglobine plasmatique lors de la deuxième exploration biologique.

- la numération leucocytaire chez 34 sujets et la formule leucocytaire chez 30.

- le dosage des phosphatases alcalines dans 24 cas.
- le dosage des protides plasmatiques dans 20 cas.

La recherche de l'antigène HBs a été faite par électro-immuno diffusion une seule fois au cours de l'hospitalisation chez 23 malades.

Les deux séries de résultats du dosage de l'alanine-aminotransférase, des protides plasmatiques et de l'hémoglobine plasmatique, de la numération erythrocytaire et leucocytaire, de la détermination de l'hématocrite et du volume globulaire moyen ont été comparés statistiquement grâce au test de Student pour données appariées.

RESULTATS :

L'ensemble des résultats biologiques est indiqué sur les tableaux I II, III IV, V et VI.

I) Exploration fonctionnelle hépatique :

1°- Alanine aminotransférase : chez chaque sujet étudié le taux d'alanine-aminotransférase décroît au cours de l'évolution de l'hépatite. La comparaison statistique des moyennes des résultats obtenus lors du premier et du deuxième dosage de l'alanine-aminotransférase montre une diminution significative ($P < 0.001$) dans les groupes I et II. (Tableaux VII et VIII).

2°- Bilirubine : Les taux plasmatiques de bilirubine sont très variables à l'admission, variant de 14 à 240 mg/l. Dans tous les cas il s'agit en majorité de bilirubine conjuguée. Une diminution du taux de bilirubine entre les deux dosages est observée chez tous les sujets.

3° - Phosphatases alcalines : Chez 38 sujets , le taux de phosphatases alcalines à l'entrée est inférieur à 15 Unités Bodansky. Dans le cas n°15 , l'élévation importante des phosphatases alcalines (23.2 Unités Bodansky à l'entrée, et 22 Unités Bodansky 15 jours plus tard) ne semble pas être uniquement d'origine hépatique. Le taux des 5'nucléotidases était modérément élevé à l'entrée (30.4 milli Unités/ml) et à la limite supérieure de la normale (20 milli Unités/ml) lors du second dosage. Il s'agissait d'un malade de 17 ans atteint d'une encéphalopathie congénitale traité depuis plusieurs années par le phénobarbital pour comitialité, et porteur d'une déminéralisation osseuse diffuse.

Chez tous les malades, le taux de phosphatases alcalines diminue pendant la période d'observation.

4° - Protides plasmatiques : la comparaison des taux moyens de protides plasmatiques obtenus dans les groupes I et II lors des deux dosages ne montre pas de différence significative (Tableaux VII et VIII).

5° - Antigène HBs : l'antigène HBs est présent chez 5 des 23 sujets chez lesquels il a été recherché.

II) Numération et constantes erythrocytaires

1° - Numération érythrocytaire : le nombre d'érythrocytes par millimètre cube lors des deux déterminations reste dans les limites de la normale (117). La comparaison statistique des moyennes des résultats montre cependant une diminution significative ($P < 0.001$) lors de l'évolution de l'hépatite dans les groupes I et II (tableaux VII et VIII).

L'étude des variations individuelles indiquées sur la figure I, montre une diminution du nombre d'érythrocytes par

millimètre cube pendant la période d'observation chez tous les sujets sauf dans le groupe I (cas n°20). Dans le groupe II, la numération érythrocytaire donne des chiffres décroissants au cours de l'évolution 15 fois, croissants deux fois (cas n°29 et 33) et stables une fois (cas n°39).

2° - Hématocrite : Les résultats de l'hématocrite varient de façon parallèle à ceux de la numération érythrocytaire. La valeur moyenne obtenue lors de la deuxième mesure est significativement inférieure ($P < 0.001$) à celle donnée par la première dans les groupes I et II (Tableaux VII et VIII)

Les variations individuelles (figure 2) montrent dans le groupe I une diminution de l'hématocrite pendant la période d'étude dans dix-neuf cas, une augmentation dans deux cas (n°10 et 20); dans le groupe II, l'hématocrite augmente au cours de l'évolution de l'hépatite chez un seul sujet (cas n° 38).

3° - Hémoglobine : La moyenne des taux d'hémoglobine obtenue lors du premier dosage est significativement supérieure ($P < 0.001$) à celle des taux obtenus lors du deuxième dosage dans les groupes I et II (Tableaux VII et VIII).

Les variations individuelles (figure 3) montrent dans le groupe I quinze fois une diminution du taux d'hémoglobine entre le premier et le deuxième dosage, une fois une augmentation (cas n°10), trois fois un taux stable (cas n° 9, 10 et 20). L'hémoglobine n'a été dosée qu'une fois chez un sujet (cas n° 6). Dans le groupe II, le taux d'hémoglobine diminue dans tous les cas sauf un (cas n°38).

4° - Volume globulaire moyen : le volume globulaire moyen ne varie pas de façon significative au cours de l'évolution de l'hépatite (Tableaux VII et VIII).

III) Numération et formule leucocytaire :

Les valeurs moyennes de la numération leucocytaire augmentent de façon significative ($P < 0.01$) dans le groupe I au cours de l'évolution de l'hépatite (Tableau VII). Dans le groupe II, il n'est pas observé de variation notable entre les deux déterminations de la numération leucocytaire. Dans aucun cas, le chiffre des leucocytes n'est inférieur à 4000 par millimètre cube. Une hyperleucocytose supérieure à 10.000 par millimètre cube est constatée une fois dans le groupe I (cas n° 21) lors de la première exploration biologique et deux fois dans le groupe II (cas n° 27 et 34). La deuxième numération montre trois hyperleucocytoses supérieures à 10.000 par millimètre cube dans le groupe I (cas n° 11, 18 et 21).

Le chiffre absolu de polynucléaires neutrophiles est supérieur à 5000 par millimètre cube cinq fois à l'admission (cas n° 3, 5, 11, 12, 27), trois fois lors de la deuxième numération (cas n° 5, 11, 18). Une neutropénie inférieure à 3000 par millimètre cube est notée quatre fois au début de l'hépatite (cas n° 26, 29, 32, 38) et deux fois à la fin de son évolution (cas n° 29 et 32), uniquement dans le groupe II.

La première numération montre une lymphopénie absolue, inférieure à 1200 par millimètre cube dans trois cas (n° 4, 12 et 13) du groupe I et un cas du groupe II (n° 23). Il existe dans un cas une discrète lymphocytose supérieure à 3000 par millimètre cube (n° 10). La deuxième numération montre huit lymphocytoses supérieures à 3000 par millimètre cube (cas n° 1, 3, 8, 9, 15, 18, 31), et trois lymphopénies (cas n° 11, 23 et 35).

Enfin, une éosinophilie supérieure à 300 par millimètre cube est observée 4 fois en début d'évolution de l'hépatite, (cas n° 5, 22, 31, 35), neuf fois lors de la deuxième numération (cas n° 2, 3, 5, 8, 9, 11, 17, 19, 26). Les sujets n° 3, 9, 17 et 19 avaient reçu au cours de leur hospitalisation des injections intramusculaires d'extraits hépatiques.

Tableau I: Résultats de l'exploration fonctionnelle hépatique dans le groupe I au début et à la fin de l'ictère.

Cas	Age (ans)	Première exploration					Deuxième exploration					Antigène HBs
		Délai après le début de l'ictère (jours).	Alanine aminotransferase (Unités Frankel/ml)	Bilirubine totale (mg/l)	Phosphatases alcalines (unités Bodansky/l)	Protides plasmatiques (g/l)	Délai après le début de l'ictère (jours)	Alanine aminotransferase (Unités Frankel/ml)	Bilirubine totale (mg/l)	Phosphatases alcalines (Unités Bodansky/l)	Protides plasmatiques (g/l)	
n°1	34	3	940	111	11.8	67	12	450	27	10.8	72	-
n°2	40	5	860	80		78	32	89	17		72	-
n°3	26	12	220	54		69	39	63	53		68	-
n°4	43	5	465	160	12		11	260	105	2		
n°5	35	3	424	230		69	19	91	34		76	
n°6	40	4	1240	42	15		15	610	16	8.2		
n°7	20	3	1560	95	14.3		14	129	18	7.9		-
n°8	52	5	2450	117		68	18	89	19		71	-
n°9	16	1	2000	88			16	97	12			
n°10	40	4	2140	115	7.8	65	11	1530	78	3.8	66	+
n°11	36	6	1200	40	5.4	71	27	110	10	3.1	71	+
n°12	57	8	1940	180		61	15	305	40		64	-
n°13	63	4	460	80	13.5		23	50	11	2.1		-
n°14	20	4	2640	39	12		21	75	17	10		
n°15	17		400	15	23.2	86	+13	38	7	22	67	+
n°16	25	7	1070	205		76	35	33	23		72	-
n°17	16	4	480	44	9		26	65	8	2		
n°18	20	1	1600	86			14	540	37			-
n°19	38	4	915	240	7.1	72	33	90	31	5.7	69	
n°20	48	7	720	94	10.4		30	83	15	5.1		-
n°21	35		672	14	5.1	63	+17	62	7	3.2	68	

Tableau II: Résultats de l'exploration fonctionnelle hépatique dans le groupe II au début et à la fin de l'ictère.

Cas	Age (ans)	Première exploration					Deuxième exploration					Antigène HBs
		Délai après le début de l'ictère (jours)	Alanine aminotransferase (Unités Frankel/ml)	Bilirubine totale (mg/l)	Phosphatases alcalines (Unités Bodansky/l)	Protides plasmatiques (g/l)	Délai après le début de l'ictère (jours)	Alanine aminotransferase (Unités Frankel/ml)	Bilirubine totale (mg/l)	Phosphatases alcalines (Unités Bodansky/l)	Protides plasmatiques (g/l)	
n°22	23	15	780	224		84	27	38	72		80	-
n°23	31	3	1115	170	3.5		22	146	22	3.1		
n°24	33	5	1680	165	7.8		15	370	56	6.9		+
n°25	56	2	656	210	10.8	69	22	165	13	5	68	
n°26	34	1	1700	36	9.5	63	13	69	13	5.5	74	
n°27	75	4	465	180	15	69	27	185	27	6.6	69	-
n°28	25	3	760	96	8.8	69	59	720	18	7.7	75	-
n°29	20	3	1610	129			33	92	36			
n°30	61		2600	19			+18	31	9			-
n°31	16	4	990	66			9	260	22			
n°32	25	2	572	78	13.4	75	21	50	15	3	74	+
n°33	43	2	2800	42			22	49	12			-
n°34	31	2	480	58	14.1	78	12	126	17	8.8	72	-
n°35	75	3	410	65	15	77	18	46	16	9.2	77	-
n°36	44	5	700	40			20	390	19			
n°37	61	11	590	30			24	48	5			-
n°38	45	2	457	58	15		11	64	13	3		
n°39	73	2	430	52	11.5		13	10	12	6.5		

Tableau III: Numération érythrocytaire et constantes érythrocytaires dans le groupe I au début et à la fin de l'ictère.

Cas	Première numération				Deuxième numération			
	Numération érythrocytaire (millions/mm ³)	Hématocrite (%)	Hémoglobine (g/100 ml)	Volume érythrocytaire moyen (μ 3)	Numération érythrocytaire (millions/mm ³)	Hématocrite (%)	Hémoglobine (g/100 ml)	Volume érythrocytaire moyen (μ 3)
n°1	4.8	47	14.5	97	4.4	46	14	104
n°2	5.3	53	16	100	4.4	39	13.8	88
n°3	5.4	49	16	91	4.6	42	14	90
n°4	5.3	50	14	94	4.8	43	12.5	88
n°5	4.9	48	14	98	4.3	40	12.7	93
n°6	5.3	46	15	87	5	45		90
n°7	5.4	45	15	83	4.6	39	12.8	84
n°8	4.5	41	13.5	91	4.1	40	12	97
n°9	4.5	43	13.2	95	4	40	13.2	98
n°10	5.1	46	15.5	90	5	48	15.5	96
n°11	5.2	48	15.3	94	4.9	45	14.5	92
n°12	5.3	49	15	92	4.7	46	14	97
n°13	5.4	49	15.5	91	4.8	45	15	93
n°14	5.3	46	14	86	4.9	42	12.7	86
n°15	4.4	39	11.7	88	4.1	37	12.4	88
n°16	4.9	47	14.5	95	4.4	38	13	86
n°17	5	47	14.5	94	4.4	43	14.5	95
n°18	5.7	54	17	94	5.4	51	16	94
n°19	5.5	48	15	87	4.7	40	13	86
n°20	3.6	38	12.3	105	3.9	39	12.3	99
n°21	4.8	47	14.5	97	4.5	44	14	96

Tableau IV: Numération et constantes érythrocytaires dans le groupe II au début et à la fin de l'ictère.

Cas	Première numération				Deuxième numération			
	Numération érythrocytaire (millions/mm ³)	Hématocrite (%)	Hémoglobine (g/100 ml)	Volume érythrocytaire moyen (μ 3)	Numération érythrocytaire (millions/mm ³)	Hématocrite (%)	Hémoglobine (g/100 ml)	Volume érythrocytaire moyen (μ 3)
n°22	5.1	43	13.5	83	4	34	12	85
n°23	5.9	51	16.5	86	4.2	39	12.3	92
n°24	5.1	47	14.5	93	4.3	34	12	80
n°25	4.6	40	12.5	87	3.4	32	9.5	94
n°26	5.3	45	14.5	85	5	41	12.5	82
n°27	4.9	41	14	84	4.2	36	11.5	85
n°28	5.6	44	14.4	87	4.2	40	11.5	96
n°29	5.2	49	14.5	94	5.2	45	13.8	85
n°30	5.1	49	14.5	95	3.6	35	11.1	97
n°31	5.2	49	14.5	94	4.4	43	12.5	97
n°32	4.3	41	12.5	95	4	36	12	90
n°33	4.5	45	14.5	100	4.7	40	12	85
n°34	5.2	45	14	85	4.5	39	12	86
n°35	4.5	39	12	86	3.9	35	10.6	90
n°36	4.8	44	14.8	91	4.1	37	12.3	90
n°37	4.5	46	14	102	4.2	42	12	98
n°38	4.2	38	10.5	90	4.2	39	11	92
n°39	5	46	15	91	4.7	41	13.5	86

Tableau V: Numération leucocytaire dans le groupe I au début et à la fin de l'ictère.

	Première numération						Deuxième numération					
as	Leucocytes/mm3	Polynucléaires neutrophiles/mm3	Polynucléaires éosinophiles/mm3	Polynucléaires basophiles/mm3	Lymphocytes/mm3	Monocytes/mm3	Leucocytes/mm3	Polynucléaires neutrophiles/mm3	Polynucléaires éosinophiles/mm3	Polynucléaires basophiles/mm3	Lymphocytes/mm3	Monocytes/mm3
1	6100	3426	0	0	2196	488	6800	4624	0	0	2108	68
2	6500	3705	195	0	1560	1040	7500	2775	525	75	3450	675
3	9900	6732	99	0	2475	594	8200	3608	410	0	3280	902
4	5300	3763	159	0	954	424	5600	2520	56	0	2800	224
5	8400	6048	336	84	1512	420	9300	5115	837	0	2790	558
6	5200						4800					
7												
8	6500	4030	65	65	1300	1040	9600	4800	480	0	3360	960
9	4600	2852	0	0	1564	184	7600	3724	304	0	3344	228
10	6400	3200	64	0	3136	0	6800	4896	136	0	1700	68
11	8900	6408	89	89	1780	534	11300	3927	452	113	1130	678
12	6600	5412	0	0	924	264	6700	4489	134	67	1675	335
13	5000	3700	150	0	600	550	6100	4148	244	0	1098	610
14												
15	6000	3000	120	0	2760	120	8400	4368	252	0	3360	420
16	7800						8600					
17	6500	3900	130	0	1950	520	7800	3042	546	0	3482	780
18	7600	4256	152	76	1900	1216	10800	7236	0	0	3024	540
19	7000	4200	210	0	1820	770	6600	3620	462	0	2046	462
20	6700	5154	201	0	2211	134	5900	3540	0	0	1888	472
21	12600						14600					

Tableau VI. Numération leucocytaire dans le groupe II au début et à la fin de l'ictère.

Cas	Première numération						Deuxième numération					
	Leucocytes/mm3	Polynucléaires neutrophiles/mm3	Polynucléaires éosinophiles/mm3	Polynucléaires basophiles/mm3	Lymphocytes/mm3	Monocytes/mm3	Leucocytes/mm3	Polynucléaires neutrophiles/mm3	Polynucléaires éosinophiles/mm3	Polynucléaires basophiles/mm3	Lymphocytes/mm3	Monocytes/mm3
n°22	7 300	3504	365	73	2701	657	7900	4582	79	0	2528	711
n°23	6200	4712	186	0	1116	186	5600	3684	168	0	1120	448
n°24	7000	4830	70	0	1610	490	4200	2688	120	0	1218	168
n°25	5600	2688	168	0	1736	1008	6300	3024	63	63	2394	756
n°26	6300	2268	189	0	3654	189	6500	2535	390	0	2665	910
n°27	11300	8136	113	0	1808	1243	9400	5640	282	94	2444	940
n°28	5200	2964	104	0	1508	624	6300	3528	0	0	2205	567
n°29	4200	2142	84	84	1722	168	4200	1764	84	0	2226	126
n°30												
n°31	8000	3520	640	80	2960	800	8500	4250	255	0	3400	595
n°32	4100	2214	205	0	1312	369	4100	2214	82	0	1435	369
n°33	6900	3795	138	0	2484	483	5900	2596	177	0	2537	590
n°34	13900						8600					
n°35	5600	2800	672	0	1624	504	6600	4620	132	0	1056	792
n°36												
n°37												
n°38	4800	1872	288	48	2016	576	8800	5632	88	0	2112	968
n°39	6800	4488	68	0	1496	748	5700	3705	57	57	1710	171

Tableau VII : Comparaison des résultats biologiques obtenus
au début et à la fin de l'ictère dans le groupe I

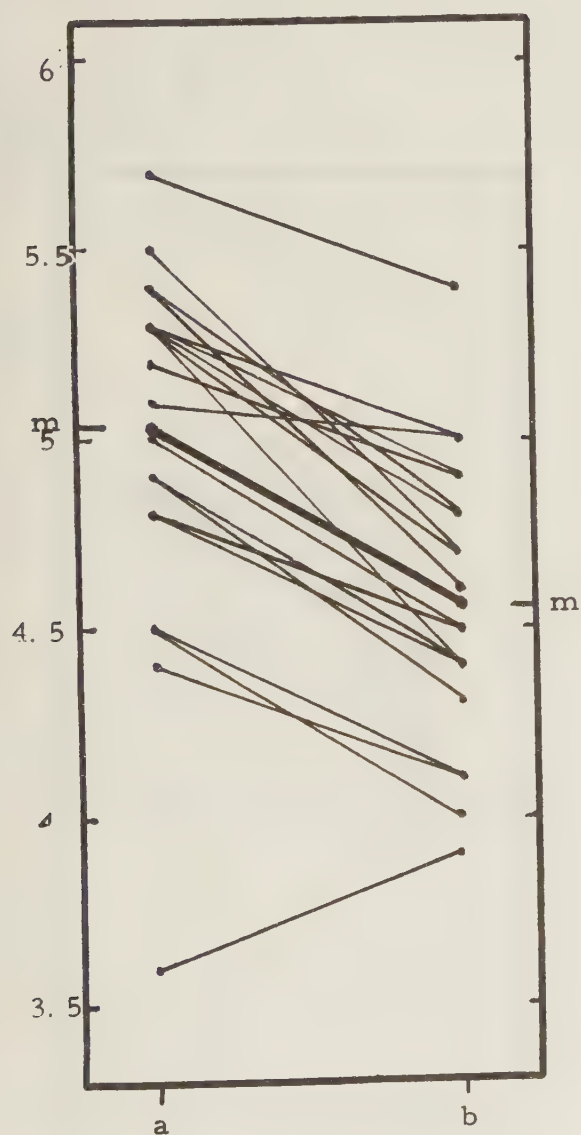
	(début de l'ictère (Moyenne +DS	Fin de l'ictère Moyenne +DS	P
(Numération (érythrocytaire ((millions/mm ³)	5. 02 + 0. 48	4. 57 + 0. 36	0. 001
(Hémoglobine ((g/100 ml)	14. 55+ 1. 26	13. 6 + 1. 1.	0. 001
(Hématocrite ((%)	46. 7 + 3. 85	42. 3 + 3. 65	0. 001
(Volume (érythrocytaire (moyen (μ ³)	92. 7 + 5	92. 3 + 5. 1	N. S.
(Numération (leucocytaire ((/mm ³)	7031 + 1900	8100 + 2300	0. 01
(Alanine amino- (transférase ((Unités Frankel)	1162 + 789	231 + 342	0. 001
(Protides plasma- (tiques (g/l)	70. 4 + 6. 9.	69. 7 + 3. 2	N. S.

Tableau VIII : Comparaison des résultats biologiques obtenus
au début et à la fin de l'ictère dans le groupe II

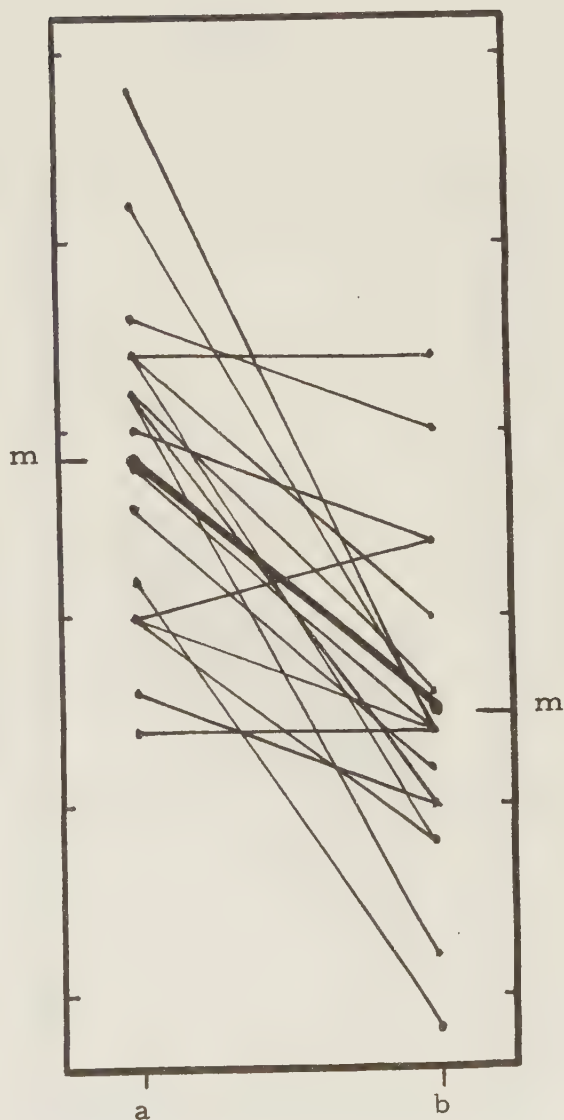
	(Début de l'ictère (Moyenne + DS	Fin de l'ictère Moyenne + DS	P
(Numération (érythrocytaire ((millions/mm ³)	4.91 + 0.43	4.27 + 0.45	0.001
(Hémoglobine ((g/100ml)	13.92 + 1.33	11.89 + 0.98	0.001
(Hématocrite ((%)	44.55 + 3.6	38.24 + 3.5	0.001
(Volume (érythrocytaire (moyen (p 3).	90.44 + 5.5	89.4 + 5.5	N. S.
(Numération (leucocytaire ((/mm ³)	6880 + 2620	6573 + 1736	N. S.
(Alanine amino- (transférase ((Unités Frankel)	1044 + 779	170 + 181	0.01
(Protides plas- (matiques (g/l)	73 + 6.7	73.6 + 4	N. S.

Figure 1 : Numération érythrocytaire au début et à la fin de l'hépatite. Résultats individuels.

Groupe I
Erythrocytes
millions/mm³



Groupe II



° m : moyenne

a : début de l'hépatite

b : fin de l'hépatite

Figure 2 : Hématocrite au début et à la fin de l'hépatite.
Résultats individuels.

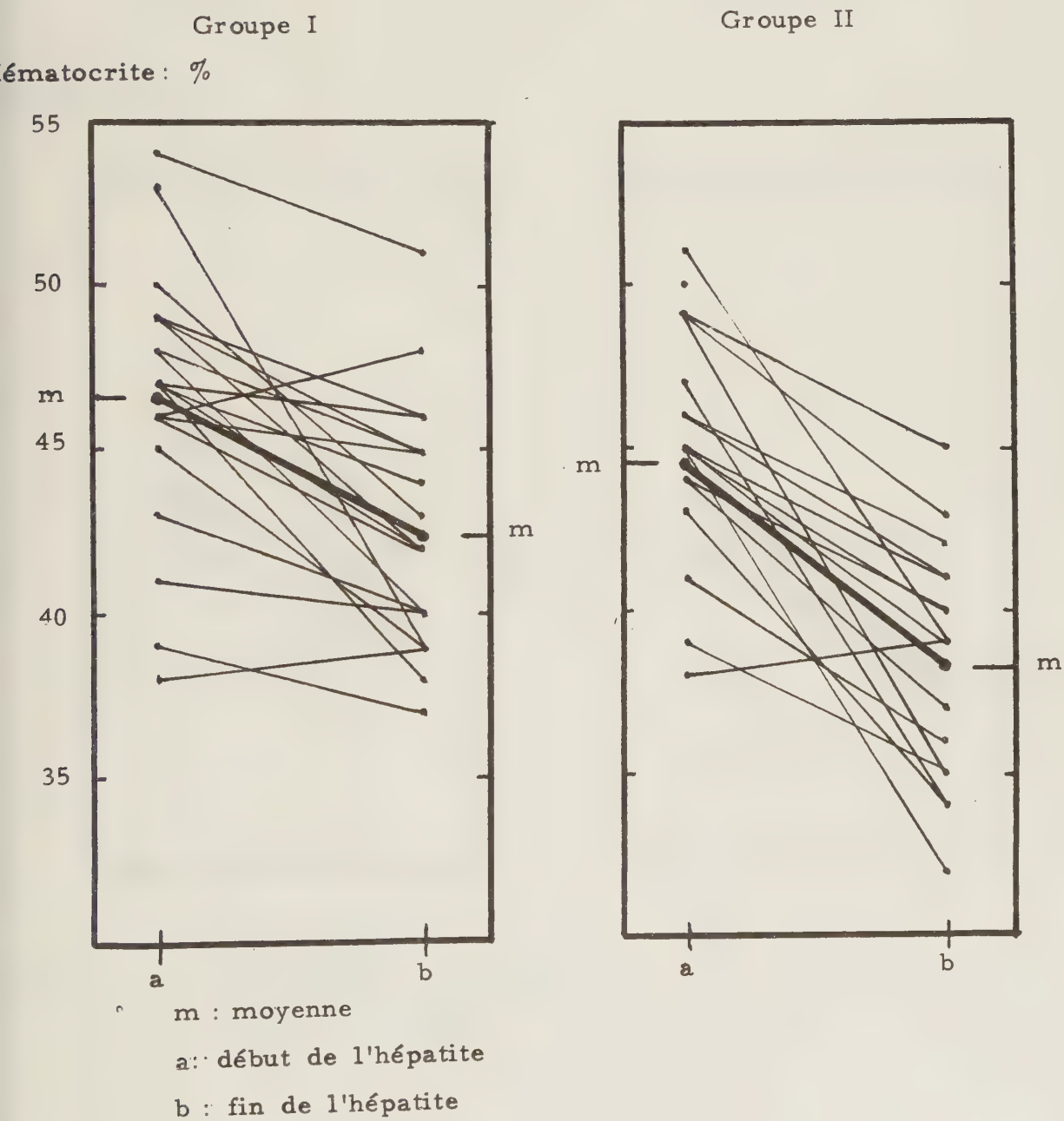


Figure 3 : Taux d'hémoglobine au début et à la fin de l'hépatite. Résultats individuels.

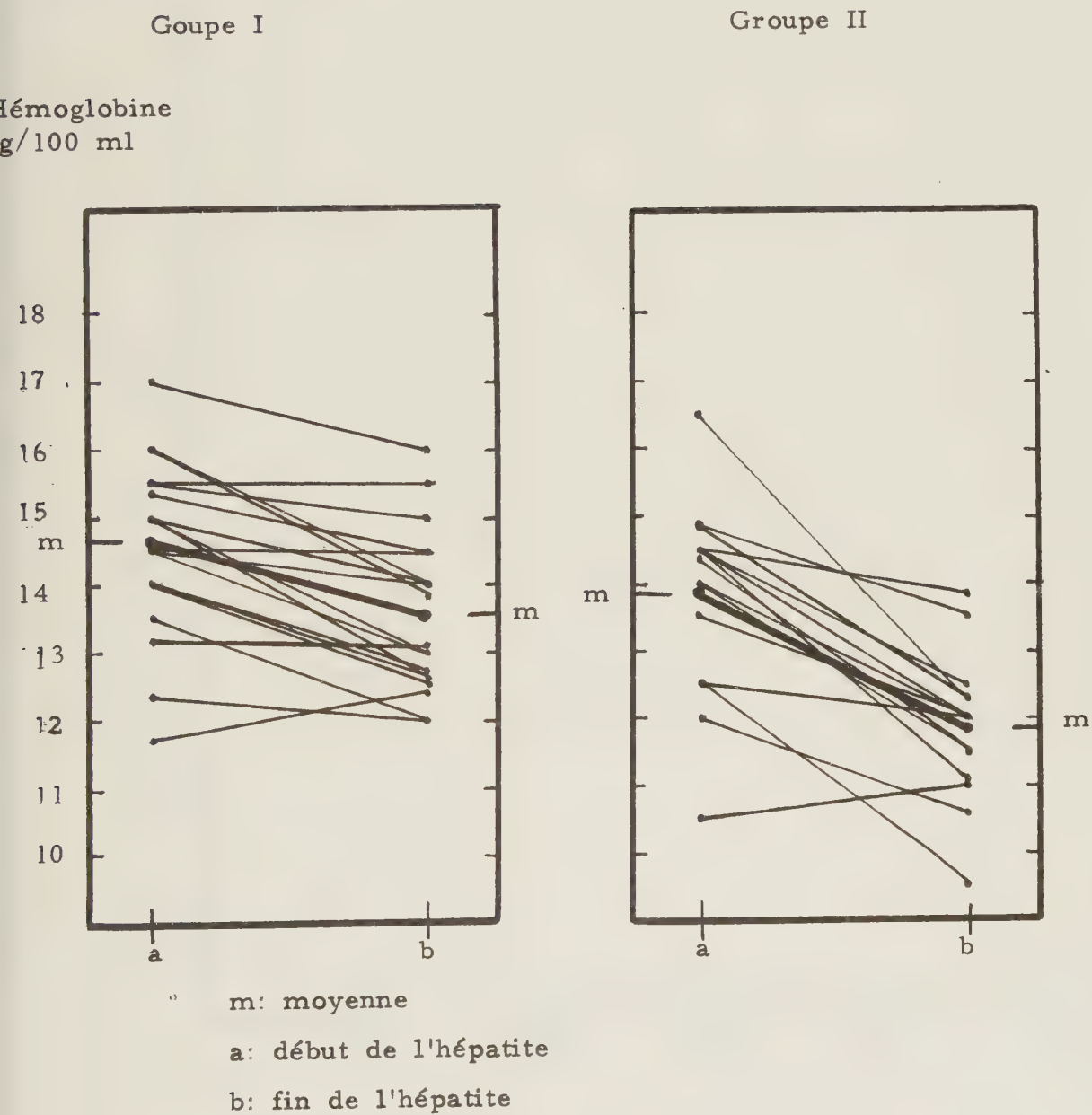
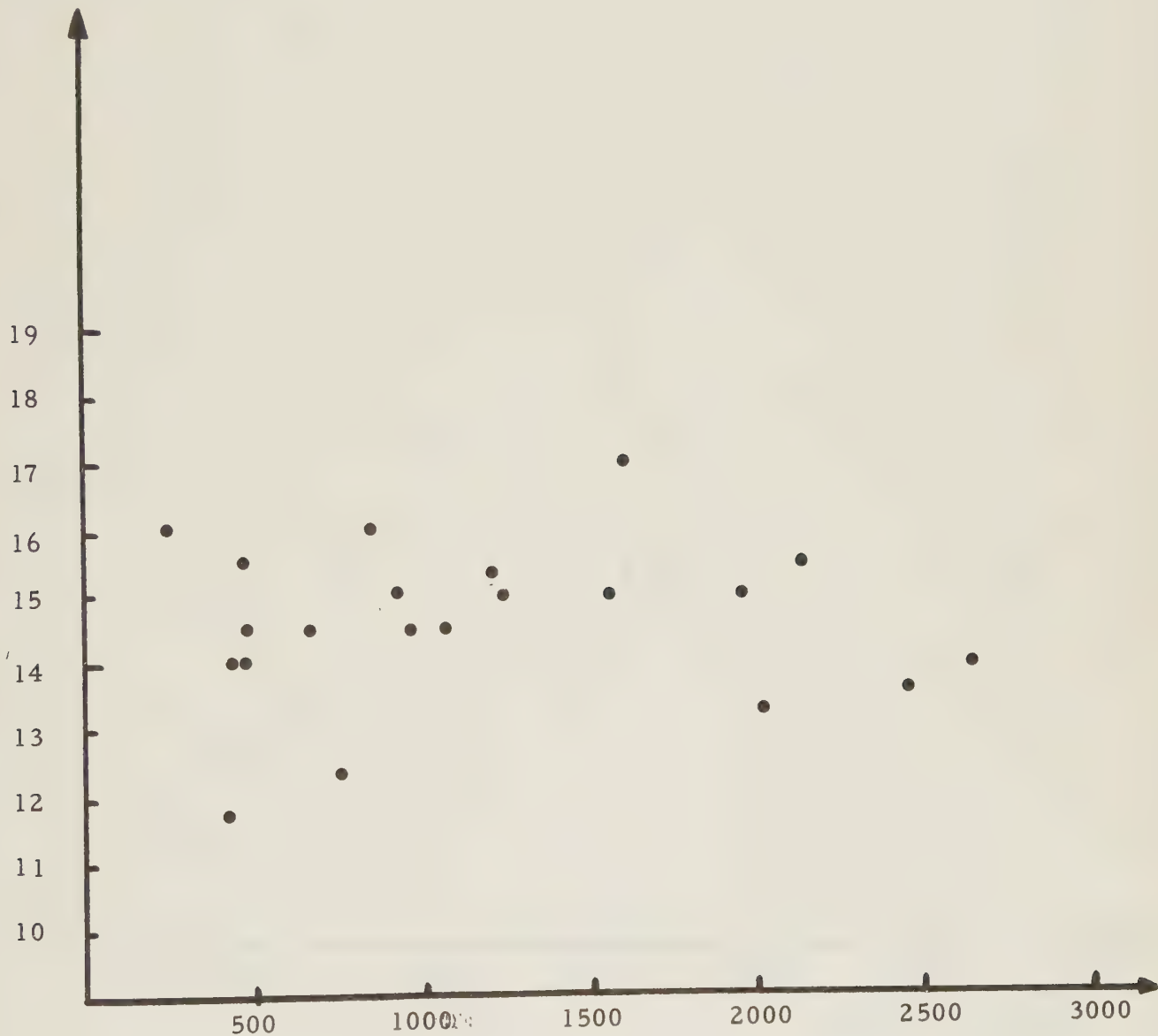


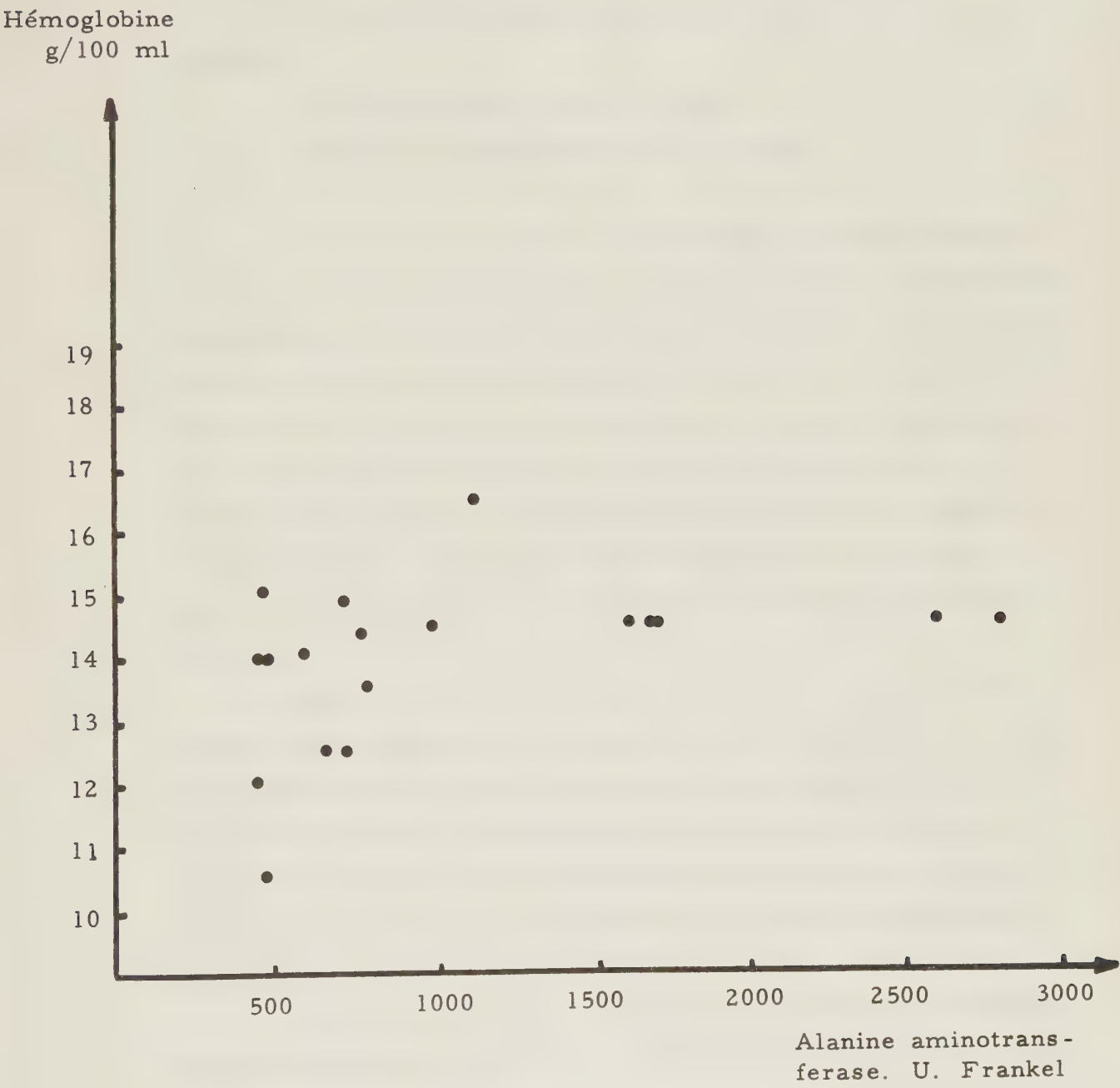
Figure 4: Corrélation entre le taux d'hémoglobine et le taux d'alanine aminotransferase au début de l'hépatite dans le groupe I.

Hémoglobine
g/100 ml



Alanine aminotrans-
ferase. U. Frankel

Figure 5 : Corrélation entre le taux d'hémoglobine et le taux d'alanine aminotransferase au début de l'hépatite dans le groupe II.



DISCUSSION

Chez 39 sujets atteints d'hépatite virale, nous avons observé au cours de l'évolution de la maladie une diminution très significative ($P < 0.001$).

- du nombre d'érythrocytes par millimètre cube chez 35 sujets.

- de l'hématocrite chez 36 sujets

- du taux d'hémoglobine chez 33 sujets

A la suite de constatations identiques, Bank et Passwell (5) ont étudié le volume plasmatique et la masse globulaire à la phase initiale de l'hépatite virale chez 7 sujets. La valeur normale du volume plasmatique leur permet d'éliminer une hémococoncentration initiale ; l'augmentation significative de la masse globulaire, par rapport à un groupe témoin, montre l'existence d'une erythrocytose absolue, apparaissant dans les premiers jours de l'hépatite virale. Après guérison de l'hépatite, une nouvelle mesure montre un volume plasmatique et une masse globulaire normaux.

Kolk-Vegter et coll. (63) ont observé chez 44 sujets soumis à une hémodialyse chronique et habituellement anémiques, 11 hépatites, dont 10 étaient associées à la présence de l'HBs. Chez ces 11 sujets, pendant la période de cytolysé hépatique, le taux d'hémoglobine augmentait spontanément, et les besoins en transfusions sanguines diminuaient. La même constatation a été faite par Coleman et coll. (26).

Selon Sutnick et coll. (106), cette diminution des besoins en transfusion pourrait être due à l'élévation du taux de fer sérique. L'élévation plus importante de la sidérémie chez les sujets porteurs de l'antigène HBs, et l'absence de corrélation entre le taux de transaminases et celui du fer sérique suggère que

l'élévation de la sidérémie dépend de la présence de l'antigène HBs plutôt que de l'atteinte hépatique elle-même.

Dans notre série, le fer sérique n'a pas été étudié. Nous n'avons trouvé aucune corrélation entre le taux d'hémoglobine et l'intensité de la cytolyse (figures 4 et 5). La présence de l'antigène HBs ne semble pas influencer les modifications érythrocytaires.

Il existe donc à la phase initiale de l'hépatite, en l'absence d'hémoconcentration, une augmentation de l'hématocrite, du taux d'hémoglobine et du nombre d'érythrocytes par millimètre cube par rapport à leurs valeurs antérieures trouvées chez les mêmes sujets. L'élévation de la masse globulaire au dessus des valeurs normales confirme l'existence d'une érythrocytose absolue dans les premiers jours de l'hépatite virale.

L'étude de la moelle osseuse et de l'incorporation du fer radioactif (^{59}Fe) mettent en évidence un accroissement de l'érythropoïèse :

- une hyperplasie érythroïde médullaire, associée à une réticulocytose a été observée à la phase initiale de l'hépatite virale (5).

- le ^{59}Fe radioactif disparaît du plasma après injection intraveineuse plus rapidement chez les sujets atteints d'hépatite virale à la phase initiale que chez des sujets témoins (86). Cette augmentation du turn-over plasmatique du ^{59}Fe traduit une augmentation de la production érythrocytaire.

Une hyperdestruction érythrocytaire associée peut être exclue dans la phase initiale de l'hépatite en raison de la valeur supérieure à la normale de la masse globulaire. La stimulation de l'érythropoïèse ne semble donc pas être réactionnelle à une hyperhémolyse à ce stade d'évolution de l'hépatite.

La diminution secondaire de l'hématocrite, du nombre d'érythrocytes et du taux d'hémoglobine peut être expliquée par la simple disparition de l'hyperproduction érythrocytaire initiale. Deux autres facteurs peuvent cependant intervenir :

- des modifications du volume plasmatique
- l'apparition secondaire d'une hyperhémolyse

Les variations du volume plasmatique au cours des hépatites ont été relativement peu étudiées. Pour Pak et Sharov (83), il existe une expansion du volume extra-cellulaire pouvant expliquer la chute du taux d'hémoglobine. Opolon et coll. (82) notent au contraire au cours des ictères graves une hypovolémie constante de pathogénie inconnue, apparaissant au quatrième ou cinquième jour de la maladie.

Dans notre étude, le taux de protides sanguine ne subit pas de variation significative au cours de l'évolution de l'hépatite. Le nombre de leucocytes par millimètres cube augmente dans le groupe I, reste stable dans le groupe II. Il est cependant difficile de considérer dans les cas des hépatites virales le taux de protides plasmatiques et la numération leucocytaire comme les témoins des variations du volume plasmatique.

L'hépatite par elle même peut en effet entraîner des modifications de la numération formule leucocytaire : leucopénie initiale, disparaissant habituellement à la fin de la première semaine d'ictère (47). Des modifications protidiques peuvent également être observées : élévation modérée des gamma-globulines, diminution discrète et inconstante de la concentration de l'albumine plasmatique (36).

Bank et Passwell (5) trouvent un volume plasmatique normal après guérison de l'hépatite. La survenue au cours même de l'évolution de l'hépatite, entre les deux déterminations du volume

plasmatique, d'une hémodilution transitoire, ne peut pas être formellement éliminée.

Conrad et coll (27) décrivent une anémie discrète, mais fréquente, apparaissant pendant la deuxième et la troisième semaine de l'hépatite. Dans notre série, la réticulocytose n'a pas été étudiée, et les variations du taux de bilirubine peuvent difficilement être utilisés pour le diagnostic d'une éventuelle hyperhémolyse. La survenue secondaire d'une hyperhémolyse modérée ne peut donc pas être éliminée.

DEUXIEME PARTIE

Discussion des mécanismes possibles de
l'érythrocytose associée aux affections
hépatiques, et en particulier à l'hépatite
virale aigue commune.

L'influence du foie sur l'érythropoïèse est suggérée par différents arguments:

- différentes affections hépatiques peuvent être associées à une érythrocytose.
- de nombreux travaux expérimentaux ont montré le rôle du foie dans la production et l'inactivation de l'érythropoïétine.
- A partir de ces arguments cliniques et expérimentaux, les mécanismes possibles de la stimulation de l'érythropoïèse au cours de la phase initiale de l'hépatite virale seront envisagés.

- - -

A - AFFECTIONS HEPATIQUES ASSOCIEES A UNE ERYTHROCYTOSE.

L'association d'une erythrocytose à diverses affections hépatiques est connue.

En 1972, Thorling (111) relève dans la littérature 63 cas de cancers primitifs du foie associés à une érythrocytose; dans 3 cas il n'existait pas de cirrhose antérieure; cette association est apparue le plus souvent au cours d'une cirrhose éthylique, beaucoup plus rarement post-hépatitique; trois sujets étaient antérieurement porteurs d'une hémochromatose. L'association d'une hémochromatose, d'une érythrocytose et d'un cancer du foie a par ailleurs été décrite deux fois (104, 115).

La probabilité de l'association fortuite d'un cancer du foie et d'une polycythemia vera est très faible; la fréquence de la polycythemia vera dans la population générale est en effet estimée à 0,003% (64), alors qu'une érythrocytose est présente chez 7% des sujets atteints de carcinome hépatocellulaire (111).

Une polyglobulie réversible après ablation de la tumeur a été décrite dans un cas d'hyperplasie nodulaire focale du foie (55).

Les rapports entre syndrome de Budd-Chiari et polycythémie restent mal élucidés. Sur six cas de syndrome de Budd-Chiari, Clain et coll. (23) notent trois polycythémies. Parmi les 350 cas de syndrome de Budd-Chiari publiés antérieurement Thomas et Caroli (110) trouvent 36 polycythémies; dans leur propre série la fréquence de la polycythémie, détectée par mesure des volumes sanguins est beaucoup plus élevée puisqu'elle atteint 17 cas sur 21.

La cause de la thrombose des veines sus-hépatiques dans le syndrome de Budd-Chiari est le plus souvent inconnue.

Quand elle est décelée, il s'agit le plus souvent d'une maladie de Vaquez (84). Cependant, la moyenne d'âge significativement moins élevée des sujets atteints de syndrome de Budd-Chiari que de ceux atteints de maladie de Vaquez, et la relative rareté de la thrombose des veines sus-hépatiques au cours des polyglobulies primitives (24) laisse envisager la possibilité d'une polyglobulie secondaire à l'obstruction veineuse sus-hépatique. Cette hypothèse n'a jamais été prouvée. Le mécanisme de cette polyglobulie secondaire reste inconnu. Au cours du syndrome de Budd-Chiari, la saturation en oxygène du sang artériel s'est révélée normale (24, 110). Il n'a pas été mis en évidence de sécrétion d'érythropoïétine par le foie lésé (110).

Mosse a décrit en 1914 (76) l'association possible d'une polyglobulie aux cirrhoses hépatiques, mais l'individualisation de ce groupe a par la suite été contestée. Thomas et Caroli signalent une élévation isolée du nombre des hématies dans 28% des cas de cirrhose (110). Mirand et Murphy(74) montrent dans deux cas de cirrhose éthylique sévère une augmentation de l'hématocrite et du taux d'érythropoïétine plasmatique.

L'existence d'une polyglobulie de pathogénie inconnue a été décrite au cours de l'amylose hépatique (105, 109).

La discussion du mécanismes des érythrocytoses associées aux affections hépatiques impose l'étude du rôle du foie dans le métabolisme de l'érythropoïétine.

B - ROLE DU FOIE DANS LE METABOLISME DE L'ÉRYTHROPOIÉTINE

I - Production hépatique d'érythropoïétine.

Le rôle essentiel du rein dans la production d'érythropoïétine est connu (52). Cependant, la capacité de réponse aux stimulations érythropoïétiques est peu modifiée par la néphrectomie chez le rat jeune (101) et partiellement diminuée chez le rat adulte (39) et l'homme (79). Il existe donc une origine extrarénale d'érythropoïétine.

L'existence d'une érythrocytose et d'une élévation des taux d'érythropoïétine plasmatique associées à des tumeurs bénignes ou malignes de localisation diverse (foie, système nerveux central, utérus, glandes surrénales, ovaires, poumon, thymus) laisse penser que de nombreux organes sont capables de produire un facteur érythropoïétique (34, 46, 111).

L'étude de la réponse érythropoïétique de rats binnéphrectomisés montre que la production extrarénale d'érythropoïétine est proportionnelle à l'intensité du stimulus hypoxique (39). Celui ci doit cependant être plus intense chez l'animal anéphrique (58). Les sites extrarénaux de production d'érythropoïétine semblent donc moins sensibles à l'hypoxie que les sites rénaux.

Différents travaux ont montré le rôle du foie dans la production extrarénale d'érythropoïétine. Chez le rat adulte anéphrique, l'hépatectomie diminue la production d'érythropoïétine en réponse à un stimulus hypoxique intense de façon plus importante que l'éviscération. La gonadectomie et la

surrénalectomie ne modifient pas le taux plasmatique d'érythropoïétine après stimulation hypoxique chez le rat binéphrectomisé (40).

Chez le rat jeune, l'hépatectomie partielle diminue de 40 à 50% les taux plasmatiques d'érythropoïétine après stimulation hypoxique. La néphrectomie bilatérale associée abolit presque complètement la production d'érythropoïétine (102).

La production rénale d'érythropoïétine est diminuée par une injection préalable de plomb. Chez le rat anéphrique, la réponse au stimulus hypoxique est plus importante si les rats ont reçu une injection d'acétate de plomb un jour avant la néphrectomie que s'ils ont été uniquement néphrectomisés. L'hépatectomie supprime la réponse érythropoïétique à un stimulus hypoxique administré après injection d'acétate de plomb et néphrectomie bilatérale (103). Le foie semble donc être le site principal de production extrarénale d'érythropoïétine. Après intoxication par le plomb il semble exister une augmentation compensatrice de la production hépatique d'érythropoïétine.

Certains auteurs ont mis en évidence un enrichissement en érythropoïétine du liquide de perfusion de foies isolés (93).

La nature exacte du facteur érythropoïétique d'origine extrarénale, en particulier hépatique, et son identité avec l'érythropoïétine rénale restent discutés. Selon Fried et coll. (39), et Schooley et Mahlmann (101), le facteur

érythropoïétique d'origine extrarénale est inhibé par un immun sérum dirigé contre l'érythropoïétine urinaire. Il semble donc exister une identité immunologique entre les facteurs érythropoïétiques d'origine rénale et extrarénale.

Pour Gordon et coll., l'érythropoïétine active est le résultat de l'action d'un facteur rénal (Renal erythropoietic factor, REF, ou erythrogénine) sur un substrat plasmatique circulant. L'augmentation isolée du taux du facteur plasmatique est capable d'augmenter la production d'érythropoïétine (43). Ce facteur rénal, inactif isolément, mais provoquant la formation d'érythropoïétine active après incubation dans du serum de rat normal in vitro a été mis en évidence dans des homogénats de rate et de foie de rat après stimulation hypoxique (58).

L'étude de l'activité érythropoïétique du plasma et des extraits tumoraux provenant de sujets atteints de carcinome hépatocellulaire associé à une érythrocytose donne des résultats discordants. L'activité érythropoïétique plasmatique, étudiée chez 19 malades (1, 18, 34, 43, 57, 66, 67, 69, 74, 78, 99, 104) était augmentée onze fois. Dans un cas, l'activité érythropoïétique plasmatique est inhibée par un antiserum anti érythropoïétine urinaire humaine (104). Dans quatre cas, une discrète activité érythropoïétique a été décelée dans les extraits tumoraux provenant de onze malades (18, 43, 66, 67, 69, 74, 78, 99). Dans un cas, (43) l'activité érythropoïétique, nulle spontanément, apparaissait après incubation avec de l'érythrogénine de rat. Le tissu tumoral serait donc capable de produire le substrat plasmatique sur lequel agit l'érythrogénine.

La pluralité des facteurs érythropoïétiques est également suggérée par Dukes et coll. (35) qui montrent que les

préparations d'érythropoïétine, toutes actives in vivo chez la souris polycythémique, ont des effets variables in vitro sur la synthèse de l'hème par des cellules médullaires en culture. Par chromatographie sur colonne, il est possible de séparer plusieurs fractions d'activité différente selon la méthode (in vivo ou in vitro) par laquelle elles sont testées (46).

En résumé, il existe chez le sujet normal une production rénale et extra rénale d'érythropoïétine sensibles aux stimuli hypoxiques. De nombreux arguments suggèrent que le foie joue un rôle essentiel dans la production extrarénale d'érythropoïétine.

Dans certains cas pathologiques une production d'érythropoïétine, le plus souvent d'origine tumorale, existe en l'absence de stimulus hypoxique ou anémique. Ce fait a été constaté dans 7% des cancers du foie. En raison de l'existence probable de plusieurs facteurs érythropoïétiques, il est possible de concevoir que l'érythropoïétine ectopique provenant des cellules tumorales soit différente de l'érythropoïétine rénale. Si cette différence existe la production par le foie d'érythropoïétine est bien due à une synthèse hépatique, et non à un stockage par le foie d'un facteur d'origine rénale.

II - Rôle du foie dans le catabolisme de l'érythropoïétine

Jacobsen et coll. (51) ont montré en 1956 que le plasma de lapins rendus anémiques par traitement par la phénylhydrazine est un stimulant de l'érythropoïèse plus efficace que le plasma de lapins chez lesquels une anémie d'intensité égale a été obtenue par saignées. Cette augmentation de l'activité érythropoïétique plasmatique n'existe que chez les animaux dont le foie a été altéré de façon diffuse par la phénylhydrazine. Ceci suggère la possibilité d'un mécanisme hépatique de maintien de l'érythropoïétine aux taux habituels dans les conditions normales. L'atteinte parenchymateuse entraînerait une diminution de la capacité d'inactivation hépatique de l'érythropoïétine et une augmentation de son taux plasmatique.

De même, l'administration de tetrachlorure de carbone entraîne des lésions hépatiques sévères et augmente la réponse érythropoïétique à un stimulus hypoxique chez le rat (91).

Roh et coll. (97) ont montré que le foie de chien isolé était capable d'abaisser le taux d'érythropoïétine du liquide de perfusion. Fischer et Roheim (38) obtiennent des résultats contradictoires mais soulignent les comportements différents de l'érythropoïétine endogène et exogène.

L'érythropoïétine est épurée par le foie isolé de rat plus rapidement après action de la neuraminidase

qui entraîne sa désialylation (15). L'orosomucoïde désialylé inhibe de façon compétitive l'épuration hépatique de l'érythropoïétine désialylée. Ceci suggère l'existence d'une voie commune au catabolisme hépatique de l'érythropoïétine et de certaines autres glycoprotéines plasmatiques.

Chez la souris, certains inhibiteurs enzymatiques hépatiques, tels que le SKF 525A et le Disulfiram, entraînent une augmentation du temps d'épuration de l'érythropoïétine endogène et exogène (68). L'inhibition de l'inactivation hépatique de l'érythropoïétine par le SKF 525A n'est pas modifiée par le phenobarbital (97). L'étude des effets des différentes fractions subcellulaires hépatiques sur l'inactivation de l'érythropoïétine montre qu'il existe une corrélation entre cette inactivation et l'activité de la beta-glucuronidase, enzyme lysosomale. In vitro, l'incubation d'érythropoïétine en présence de fraction lysosomale hépatique montre une diminution significative de l'activité érythropoïétique dès la quinzième minute (14). L'érythropoïétine semble donc être inactivée par les enzymes lysosomales hépatiques.

Il existe également dans les homogénats de rein, de foie et de rate de lapin un facteur capable d'inactiver l'érythropoïétine urinaire et plasmatique; cette dégradation est diminuée, mais non abolie par chauffage à 100°; l'étude cinétique montre qu'il s'agit d'un processus non enzymatique (37).

C - MECANISMES RESPONSABLES DE L'ERYTHROCYTOSE ASSOCIEE AUX AFFECTIONS HEPATIQUES.

Le mécanisme le plus communément admis pour expliquer l'érythrocytose au cours des affections tumorales hépatiques est la libération d'un facteur érythropoïétique stocké ou sécrété par les cellules tumorales (18, 43, 78, 104). Cette hypothèse ne peut cependant pas être affirmée formellement puisqu'une activité érythropoïétique n'est trouvée que de façon inconstante dans le plasma et les extraits tumoraux provenant de malades atteints de carcinome hépatocellulaire. Tous les prélèvements d'extraits tumoraux étant autopsiques, il est possible que l'érythropoïétine soit rapidement détruite par autolyse; elle peut également être inactivée par les enzymes intracellulaires ou des inhibiteurs non enzymatiques (111).

Brownstein et Ballard (16) et Gordon et coll. (43) suggèrent la possibilité d'une augmentation de l'érythropoïétine plasmatique par diminution de son inactivation hépatique. Cette hypothèse semble peu probable dans le cas des érythrocytoses d'origine tumorale. Dans le seul cas de tumeur bénigne du foie associée à une érythrocytose (55), le chiffre de globules rouges est revenu à une valeur normale après ablation chirurgicale de la tumeur. L'évolution après ablation de la tumeur n'a jamais pu être observée dans le cas des carcinomes hépato-cellulaires; il semble cependant peu probable, en l'absence d'insuffisance hépatocellulaire associée, que le catabolisme de l'érythropoïétine puisse être perturbé dans le parenchyme non tumoral.

Selon Tso et Hua (113), le mécanisme de l'érythrocytose au cours des carcinomes hépatocellulaires serait uniquement un phénomène compensateur d'une hypoxie locale, en l'absence d'hypoxie systémique.

L'érythrocytose observée au cours des hépatites virales se situe à la phase initiale, quand la cytolyse et l'insuffisance hépato-cellulaire sont à leur maximum. La recherche d'une activité érythropoïétique urinaire chez trois malades à la phase initiale de l'hépatite s'est révélée négative (5).

Deux mécanismes peuvent être invoqués pour expliquer l'érythrocytose de la phase initiale des hépatites :

- libération d'un facteur érythropoïétique hépatocytaire liée à la cytolyse.
- ralentissement de l'inactivation hépatique de l'érythropoïétine liée à l'insuffisance hépatocellulaire.

Mirand et Murphy (74) montrent chez des sujets atteints de diverses affections hépatiques non tumorales une augmentation fréquente des taux d'érythropoïétine plasmatique. Beaucoup de ces malades étaient sévèrement anémiques. Pour des valeurs équivalentes de l'hématocrite, les taux d'érythropoïétine sont plus élevés chez quatre sujets atteints d'hépatite virale, médicamenteuse ou toxique avec cytolyse importante que chez les sujets atteints d'autres affections hépatiques non cytolytiques. Au cours des affections hépatiques comportant une insuffisance hépatocellulaire, l'activité érythropoïétique plasmatique est plus élevée que chez des sujets témoins, pour des valeurs équivalentes de l'hématocrite.

La cytolyse et l'insuffisance hépato-cellulaire semblent donc jouer un rôle dans l'apparition de l'érythrocytose initiale au cours des hépatites.

La libération par la cytolyse d'un facteur érythropoïétique sécrété ou stocké par la cellule hépatique est possible. Dans notre série, il ne semble pas exister de corrélation entre l'importance de l'érythrocytose et le degré de la cytolyse (figures 4 et 5).

L'insuffisance hépatocellulaire peut diminuer l'inactivation hépatique de l'érythropoïétine (63, 74).

Les deux mécanismes peuvent coexister.

Chastel et coll (21) ont montré au cours des hépatites virales une augmentation du taux d'hémoglobine A2. Cette augmentation survient une semaine après celle du taux d'alanine aminotransferase, pendant la période de régénération hépatique. Par analogie avec la réapparition des foetoprotéines, Bereni (8) envisage au cours de la phase de régénération des hépatites virales une résurgence de l'érythropoïèse hépatique foetale, indépendante d'un freinage de la synthèse des chaînes beta. Cette hypothèse, qui n'a jamais été prouvée ne peut pas expliquer l'érythrocytose beaucoup plus précoce au cours de l'évolution de l'hépatite que nous avons constatée.

TROISIEME PARTIE

Etude des autres manifestations hématologiques
connues des hépatites virales.

Au cours de l'hépatite virale aiguë, malgré la prédominance habituelle de l'atteinte hépatique, des manifestations cutanées, gastro-intestinales, articulaires rénales et hématologiques ont été décrites (27, 62), faisant considérer cette affection comme une maladie généralisée.

Parmi les manifestations hématologiques de l'hépatite virale, les plus fréquentes sont bénignes et transitoires (62, 65, 70). Certaines existent également au cours d'autres affections hépatiques (anomalies morphologiques érythrocytaires, diminution de la durée de vie des hématies). D'autres sont habituellement observées au cours des affections virales (lymphocytose).

Rarement, des complications hématologiques sévères aiguës (anémie hémolytique aiguë, agranulocytose, thrombocytopénie) ou chroniques (aplasie médullaire post-hépatitique) peuvent influencer l'évolution et le pronostic de la maladie (70).

Les différentes lignées sanguines peuvent être atteintes, isolément ou simultanément. Nous étudierons successivement les atteintes isolées ou nettement prédominante des érythrocytes, des leucocytes et des plaquettes, puis les aplasies médullaires post-hépatitiques.

A - ATTEINTES DES ERYTHROCYTES

Les atteintes érythrocytaires au cours de l'hépatite virale ont été les plus étudiées. Leur importance clinique est habituellement faible. L'étude de leur mécanisme a par contre fait l'objet de nombreux travaux.

La fréquence de l'anémie au cours des hépatites virales est très faible selon Kivel (62). McIntyre (70) décrit un taux d'hémoglobine normal et habituellement stable au cours de l'évolution de la maladie; parfois ce taux chute de façon notable. Conrad observe une diminution de l'hématocrite au dessous de 40% chez 19 sujets dans un groupe de 25 malades atteints d'hépatite virale; cette anémie disparaît pendant la convalescence (27). Une étude de 32 malades porteurs de maladies hépatiques diverses montre une diminution du chiffre des globules rouges dans 88% des cas, du taux de l'hémoglobine dans 75% des cas, de l'hématocrite dans 56% des cas ce pourcentage plus faible étant dû à la fréquence de la macrocytose. Parmi les 6 sujets atteints d'hépatite virale de cette série, 4 avaient un hématocrite inférieur à 40% (19). Tchernia (108) observe douze anémies au cours de dix-neuf hépatites néonatales. L'hépatite virale expérimentalement induite chez la souris entraîne une chute du taux d'hémoglobine et du nombre d'érythrocytes qui atteint son maximum à la 72ème heure (88).

Pour expliquer cette anémie, l'existence de pertes sanguines extra corporelles est exclue par Kivel (62). L'étude de la radioactivité fécale après marquage des hématies au chrome radiactif montre l'absence de perte sanguine gastro-intestinale (19).

Une perte sanguine extracorporelle étant exclue, deux mécanismes peuvent expliquer l'anémie observée lors des hépatites virales:

- hyperhémolyse
- insuffisance de l'érythropoïèse

Ces deux mécanismes peuvent coexister.

I - Diminution de la durée de vie des hématies

Plusieurs auteurs ont montré au cours des hépatites une diminution de la durée de vie des hématies marquées au chrome radioactif (^{51}Cr) (19, 28, 60, 89). La fréquence de cette hyperdestruction cellulaire est diversement appréciée selon les auteurs. Conrad la trouve dans 25% des cas (28). Dans d'autre série, cette fréquence est beaucoup plus élevée atteignant 80 à 94% des cas (19, 60, 89).

En dehors de quelques cas d'anémie hémolytique aigue grave, la diminution de la durée de vie des hématies est peu importante et insuffisante pour provoquer l'apparition d'une anémie (28). Il n'existe pas de corrélation entre le taux d'hémoglobine plasmatique et la durée de vie des hématies (60).

La diminution de la durée de vie des hématies est observée pendant la période aigue de l'hépatite; elle est moins importante mais persiste pendant la convalescence (28, 60). Trois mois après le début de l'hépatite, la durée de vie des hématies est normale chez la plupart des sujets. Dans quelques cas elle reste diminué six mois a un an après l'hépatite. (28).

L'hyperhémolyse n'est pas spécifique de l'hépatite virale et a été mise en évidence au cours d'autres affections hépatiques. Elle est fréquente au cours des cirrhoses (13, 45, 60, 61), où elle serait plus importante qu'au cours des hépatites (54) et proportionnelle à la gravité (89).

L'origine intra ou extra-corpusculaire de l'hyperhémolyse des hépatites virales a été étudiée par transfusions croisées (28, 60). Les résultats de ces travaux suggèrent l'existence d'un mécanisme extra-corpusculaire. Cependant, la durée de vie d'hématies provenant d'un sujet atteint d'hépatite transfusées à un sujet normal reste diminuée. Il semble donc que sous l'influence d'un facteur extracorporel les érythrocytes subissent une lésion intrinsèque acquise et apparemment irréversible. La nature de ces anomalies érythrocytaires acquises et du facteur extracorporel capable de les provoquer a fait l'objet de nombreux travaux.

1 - Anomalies morphologiques des érythrocytes

Diverses anomalies morphologiques apparaissant au cours des hépatites virales ont été décrites. L'apparition d'une anisocytose et d'une poikilocytose chez l'homme (108) et la souris (88) sont peu spécifiques.

Une acanthocytose a été décrite dans plusieurs cas d'ictère néonatal (71, 107, 108). L'acanthocytose, initialement considérée comme spécifique de l'absence congénitale de beta-lipoprotéines a été décrite ensuite au cours d'affections hépatobiliaires. Elle est fréquemment associée à un déséquilibre lipidique plasmatique. Les lipides plasmatiques étaient très élevés chez 12 enfants atteints d'hépatite avec anémie et acanthocytose (108). Dans deux autres cas, l'étude chromatographique des lipides plasmatiques a montré une augmentation de la lysolécithine (107). L'incubation des hématies du malade dans un plasma normal entraîne une diminution de 50% du pourcentage d'acanthocytes (108), mettant en évidence l'existence d'un facteur extra-corpusculaire plasmatique.

Chez les malades atteints d'une acanthocytose constitutionnelle associée à une absence congénitale de beta-lipoprotéine, le rôle du facteur plasmatique n'est pas mis en évidence *in vitro*. Par contre, les expériences *in vivo* (exsanguinotransfusion, perfusion de graisses) suggèrent fortement l'influence d'un facteur extracorporel. Les modifications des lipides de la membrane érythrocytaire (diminution des lécithines et augmentation des sphingomyélines) apparaissent secondaires aux anomalies lipidiques plasmatiques (94). Le mécanisme de l'acanthocytose associée aux maladies du foie reste inconnu.

L'existence d'une "macrocytose" a été décrite de façon beaucoup plus fréquente au cours des hépatites virales (9, 11, 62, 70). Il s'agit en fait d'une augmentation isolée du diamètre érythrocytaire sans augmentation du volume. Le diamètre érythrocytaire moyen peut diminuer de 1 micron entre le début et la fin de l'hépatite (62). Les macrocytes n'ont pas les caractéristiques des reticulocytes (9). L'examen de la moelle osseuse montre un aspect macroblastique des éléments immatures de la lignée érythrocytaire (9, 62).

La macrocytose est observée dans 27% des hépatites virales. (9); la fréquence est à peu près identique dans les autres affections hépatiques (cirrhose, ictère obstructif). Le facteur étiologique important semble donc être l'altération de l'hépatocyte, quelle qu'en soit la cause. De nombreux arguments, en particulier l'association à la macrocytose périphérique d'une macroblastose médullaire, et l'absence de modification morphologiques d'hématies normales transfusées au malade sont en faveur d'une origine centrale de la macrocytose.

Par trouble de maturation (9).

Le lien entre l'affection hépatique et la macrocytose est inconnu.

La présence de cellules cibles est fréquemment associée à une macrocytose. Le diamètre de ces cellules est également augmenté, sans modification de leur volume. (9). Selon Neerhout (81), la formation de cellules cibles dépend d'une augmentation de la fraction lipidique de la membrane érythrocytaire, avec augmentation de la proportion de phosphatidyl-choline. Ces modifications de la composition de la membrane érythrocytaire disparaissent en même temps que les anomalies morphologiques lors de la guérison de la maladie hépatique (80). Cooper (30) décrit également au cours de la plupart des affections du foie des modifications de la composition lipidique de la membrane érythrocytaire: augmentation du cholestérol et des phospholipides portant uniquement sur la lécithine. L'accroissement du taux de cholestérol membranaire est responsable d'une augmentation de la surface et de la résistance osmotique de l'érythrocyte. Ces modifications sont plus marquées chez les sujets atteints d'ictère obstructif ou d'hépatite que chez les malades porteurs d'autres affections hépatiques.

Les cellules cibles présentes dans le sang de malades ictériques reprennent un aspect normal après transfusion chez un sujet sain et leur résistance osmotique diminue; in vitro, la composition en cholestérol, la surface de la membrane et la résistance osmotique érythrocytaire d'érythrocytes normaux augmentent au contact d'un serum de malade ictérique ; le taux de phospholipides membranaire n'est pas modifié (30).

Ces expériences de transfusions et d'incubations croisées montrent l'influence d'un facteur plasmatique sur la morphologie et la composition lipidique érythrocytaire. Aucune corrélation n'a pu être établie entre les concentrations sériques de cholestérol et de phospholipides et la composition lipidique membranaire (30, 80). Le taux de sels biliaires semble par contre influencer la concentration en cholestérol de la membrane (29, 30): in vitro, l'addition de sels biliaires à un sang normal entraîne une augmentation de la surface et de la résistance osmotique érythrocytaire; l'augmentation de la concentration sérique des sels biliaires modifierait l'équilibre du cholestérol entre le serum et la membrane cellulaire, provoquant une accumulation de cholestérol dans la membrane.

Les modifications morphologiques des hématies ne semblent pas responsable de l'accélération de leur destruction: les macrocytes et les cellules cibles ne sont pas plus sensibles à l'hémolyse que les érythrocytes normaux (62); les anomalies lipidiques membranaires ne sont pas nécessairement associées à une diminution de la durée de vie des hématies (30). Il n'existe pas de corrélation entre le diamètre érythrocytaire moyen, le taux d'hémoglobine (62) et la durée de vie des hématies (28).

2 - Enzymes érythrocytaire

Pitcher et Williams (89) ont mis en évidence une diminution du glutathion réduit érythrocytaire chez 9 malades atteints d'hépatites virales; le taux total du glutathion était normal chez ces sujets. Dans 5 cas, l'instabilité du glutathion réduit était augmentée, mais les enzymes responsables de la réduction du glutathion étaient en quantité normale.

Cette anomalie n'est pas spécifique des hépatites et existe également au cours des ictères obstructifs et des cirrhoses (12).

L'absence de corrélation entre le taux de glutathion réduit et la durée de vie des hématies rend peu probable le rôle de cette anomalie enzymatique dans l'hyperhémolyse (12).

Le taux de glucose-6-phosphate deshydrogénase est normal chez la majorité des sujets atteints d'hépatite virale associée à une diminution de la durée de vie de leurs hématies.

L'hépatite est cependant capable de déclencher une crise hémolytique plus ou moins sévère chez les sujets porteurs d'un déficit en glucose-6-phosphate deshydrogénase (20, 22, 25, 59, 87, 98).

Le mécanisme par lequel l'hépatite peut déclencher une crise hémolytique chez les sujets porteurs d'un déficit en glucose-6-phosphate deshydrogénase est discuté:

- la diminution du taux de glutathion réduit préexistant chez les sujets déficitaires en glucose-6-phosphate deshydrogénase peut être aggravée par l'hépatite (59).

- l'insuffisance fonctionnelle hépatique peut aboutir à l'accumulation plasmatique de substances normalement métabolisées par le foie et capables d'oxyder les groupements SH érythrocytaires (87, 98).

- d'autres maladies virales ne touchant pas le foie peuvent déclencher une hémolyse chez les sujets déficitaires en glucose-6-phosphate deshydrogénase. Le rôle du virus lui même peut être envisagé: les cellules déficitaires en glucose-6-phosphate deshydrogénase seraient incapables de résister à certains virus qui stimulent le shunt des hexoses-monophosphates érythrocytaires.

3 - Hémoglobine: La seule anomalie de l'hémoglobine décrite au cours des hépatites virales est une discrète augmentation de l'hémoglobine A2, non liée à une hyperhémolyse (8, 21).

4 - Bilirubine et sels biliaires plasmatiques

Le rôle des sels biliaires dans les modifications des lipides membranaires et de la morphologie érythrocytaire a déjà été évoqué (29, 30). Leur influence sur la durée de vie des hématies n'est cependant pas certain n'existe pas de relation entre l'hyperhémolyse et la morphologie érythrocytaire.

La ligature du cholédoque chez le rat Gunn ne modifie pas la survie des hématies, alors que la même intervention chez le rat Sprague Dowley entraîne l'apparition de signes d'hyperhémolyse (90). L'élévation du taux de lipides plasmatiques et de sels biliaires, identique dans les deux espèces de rat, n'intervient donc pas sur la durée de vie des hématies. L'élévation isolée de la bilirubine non conjuguée chez le rat Gunn n'entraîne pas d'hémolyse. Par contre l'augmentation de la concentration plasmatique de la bilirubine conjuguée, présente uniquement chez le rat Sprague dowley, peut être responsable de la diminution de la durée de vie des hématies. L'effet hémolytique de la bilirubine conjuguée n'a cependant pas pu être mis en évidence in vitro (90). La diminution de la durée de vie des hématies constatée dans la maladie de Gilbert (89) reste donc inexpliquée.

5 - Mécanisme immun:

Un mécanisme immun est généralement admis pour expliquer les rares anémies hémolytiques aiguës survenant

au cours des hépatites virales (73, 92), mais a rarement été prouvé. Perelman et coll. (85) rapportent un cas d'anémie hémolytique aigue associée à une érythroblastopénie, survenant au cours d'une hépatite virale, avec positivité du test de Coombs. D'autres cas d'hémolyse aigue avec test de Coombs positif et taux élevé d'autoanticorps ont été décrits (31, 98, 116); l'un deux (98) était associé à un déficit en glucose-6-phosphate deshydrogénase.

Havens (48) met en évidence dans le serum de malades atteints d'hépatite virale à la phase initiale une substance capable d'agglutiner les hématies de poulet d'un jour dans 87% des cas.

Dans certaines affections virales, la présence d'agglutinines antiérythrocytaires, révélées par le test de Coombs pourrait être expliquée par l'existence de substances immunes antivirales fixées sur les érythrocytes sensibilisés par le virus, plutôt que par l'action d'un auto-anticorps hémolytique (75).

6 - Rôle du virus.

En l'absence de phénomènes immuns, le virus lui même peut jouer un rôle dans le déclenchement d'une hémolyse aigue. Après infection expérimentale par le virus de la maladie de Newcastle, les érythrocytes de poulet sont phagocytés plus rapidement que ceux des animaux non infectés, et ont une durée de vie diminuée (118). Cependant, la diminution de la durée de vie des hématies constatée au cours d'hépatites médicamenteuses (60) montre que la présence du virus n'est pas indispensable à l'hémolyse.

7 - Role de la rate.

Kivel (62) suggère que l'élévation transitoire de la pression portale constatée au cours des hépatites pourrait

être responsable d'une séquestration splénique des hématies et de l'accroissement de leur destruction. Cependant, il n'existe pas de corrélation entre la présence d'une splénomégalie et la diminution de la durée de vie des hématies, et les comptages extrêmes après marquage des hématies au ^{51}Cr ne montrent pas d'augmentation de la destruction érythrocytaire dans la rate (89).

En résumé, il existe au cours de l'hépatite virale aigue une diminution de la durée de vie des hématies. Les anomalies morphologiques sont également fréquentes. L'hémolyse semble être sous la dépendance d'un facteur plasmatique responsable de lésions érythrocytaires irréversibles. Des anomalies inconstantes de la composition de la membrane érythrocytaire et des enzymes ont été mises en évidence, sans corrélation avec la durée de vie des hématies. La responsabilité d'aucun facteur plasmatique n'a pu être affirmée.

II - Insuffisance de l'érythropoïèse

La diminution habituellement discrète de la durée de vie des hématies devraient dans les conditions normales être facilement compensée par une augmentation de la production médullaire d'érythrocytes. L'apparition d'une anémie nécessite donc une insuffisance de l'érythropoïèse associée à l'hyperdestruction érythrocytaire.

Dans la plupart des cas, l'érythropoïèse est suffisante pour compenser l'hyperhémolyse, et l'étude du turn-over

du ^{59}Fe montre l'association d'une hyperdestruction et d'une hyperproduction érythrocytaire médullaire (62).

Chez les sujets anémiques et dont les hématies ont une durée de vie diminuée, la réticulocytose n'augmente pas au moment de l'apparition de l'anémie, et n'est constatée que plus tardivement (19, 28). Il semble donc exister une dépression transitoire de l'érythropoïèse.

L'existence d'anomalies morphologiques de la lignée érythrocytaire (macroblastose) (9, 62) témoigne d'un trouble de maturation intramédullaire de l'érythropoïèse. Les études dynamiques situent le trouble de maturation à un stade terminal de l'érythropoïèse (62).

Le trouble de maturation des érythroblastes ne peut être attribué à une carence en un facteur hématopoïétique connu (62, 108); l'administration de différents facteurs hématopoïétiques ne modifie pas la macrocytose; une crise réticulocytaire a été provoquée chez un malade porteur d'une maladie de Biermer par l'injection d'extraits hépatiques provenant d'un malade mort d'une atrophie aigue du foie (62).

La dépression médullaire ne touche pas uniquement la lignée rouge. Dans l'hépatite expérimentale de la souris (88) des troubles de maturation de la lignée granulocytaire et plaquettaire sont également observées dans la moelle osseuse. La leucopénie précoce de l'hépatite virale serait due à cette atteinte granulocytaire; l'apparition plus tardive de l'anémie peut être expliquée par la durée de vie plus longue des érythrocytes.

Le rôle du virus lui même dans l'inhibition de l'hématopoïèse est envisagé par Perelman et coll. (85), à propos d'un cas d'érythroblastopénie associée à une anémie hémolytique aigue. Dans l'hépatite expérimentale de

la souris, la concentration du virus dans les organes hématopoïétiques peut expliquer son action inhibitrice sur l'hépatopoïèse.

L'apparition d'une anémie au cours des hépatites virales suppose donc l'association de deux mécanismes: hyperdestruction érythrocytaire et insuffisance de l'érythropoïèse. Ces deux anomalies ont été mises en évidence, mais leur mécanisme reste très mal connu.

B - LEUCOCYTES

Dans notre série de 39 sujets, une augmentation significative du nombre de leucocytes par millimètre cube a été constatée au cours de l'évolution de l'hépatite dans un groupe (groupe I). Une neutropénie sans leucopénie a été observée 4 fois au début de la maladie, une lymphopénie trois fois, une hyperleucocytose trois fois. En fin d'évolution on notait trois neutropénies, huit lymphocytoses, trois hyperleucocytoses. L'existence d'une éosinophilie a été constatée quatre fois en l'absence d'injections d'extraits hépatiques, au début et à la fin de l'hépatite.

Dans la littérature, l'apparition d'une leucopénie modérée au stade initial est l'anomalie leucocytaire la plus fréquemment décrite au cours des hépatites virales (62, 70). Cawein et coll. la notent dans environ 50% des 32 affections hépatiques diverses de leur série, dont 6 hépatites virales (19). Baez-Villasenor dans 19% des cas d'hépatites virales (4). Conrad note parmi 25 sujets atteints d'hépatite virale une leucopénie initiale disparaissant au cours de l'évolution de la maladie dans 3 cas. (28).

Au cours d'hépatites virales induites expérimentalement Havens et Marck (47) observent une leucopénie dès le début de la phase préictérique, disparaissant à la fin de la première semaine d'ictère. Granulocytes et lymphocytes participent à cette chute précoce de la leucocytose (47, 62, 70). La même constatation est faite au cours de l'hépatite expérimentale de la souris (88).

L'apparition secondaire d'une lymphocytose relative pendant la deuxième semaine d'ictère est fréquente (28, 47, 70). Une lymphocytose absolue a également été trouvée dans 40% des cas d'hépatite (4). La monocytose peut être discrètement augmentée dans 13% des cas (4). Chez la souris, la monocytose diminue au contraire pendant l'hépatite expérimentale (88). La présence de cellules mononuclées atypiques est fréquente pendant la phase de lymphocytose (47, 70).

Une éosinophilie est signalée dans 24% des cas avec un pourcentage moyen d'éosinophile de 8,5% (4). Dans notre série, au total 20,4 % des malades ont présenté une éosinophilie au cours de l'évolution de leur hépatite. Ce pourcentage n'est que de 10,2% si les sujets ayant reçu des extraits hépatiques sont éliminés. Le parallélisme du pourcentage d'éosinophiles avec la sévérité de la maladie lui attribue selon Baez-Villasenor (4) une valeur pronostique. Ce fait n'a pas été confirmé dans notre série. Dans l'hépatite expérimentale de la souris (88) une diminution du taux d'éosinophiles est au contraire observée.

Une hyperleucocytose est plus rarement constatée. Si elle existe de façon constante et précoce au cours des hépatites aiguës graves (82), elle n'est trouvée que dans 8% des cas d'hépatite virale aiguë commune (4). Conrad (28) la signale au cours de la deuxième semaine de l'hépatite chez 4 sujets sur 25.

Les modifications leucocytaires graves sont rares au cours des hépatites virales. Trois cas d'agranulocytose aigue ont été rapportés (33, 77).

La leucopénie peut être expliquée par une insuffisance médullaire transitoire peut être liée à la multiplication du virus dans les organes hématopoiétiques (88). Mella et Lang montrent la présence dans le sang de sujets atteints d'hépatite virale d'un facteur capable d'inhiber la mitose de leucocytes normaux (72); ils constatent également des anomalies chromosomiques leucocytaires, persistant après guérison, chez les sujets atteints d'hépatite. Le mécanisme des autres modifications leucocytaires au cours des hépatites virales est inconnu.

C - PLAQUETTES

Le chiffre des plaquettes sanguines est habituellement peu modifié au cours des hépatites virales aiguës communes (62, 70). Une thrombopénie, sans anomalies des mégacaryocytes, est fréquente au cours des hépatites graves (82); en l'absence de modifications associées du taux de fibrinogène plasmatique, cette thrombopénie ne semble pas correspondre à une coagulation intravasculaire.

Quelques cas de purpura thrombocytopéniques aigus ont été rapportés au cours de l'hépatite virale (3, 32, 50, 53, 112, 114). Dans un seul cas (114), le purpura était associé à une disparition des mégacaryocytes médullaires. Dans tous les autres cas, les mégacaryocytes étaient quantitativement normaux; des anomalies morphologiques ont été observées une fois (50). Des troubles de maturation des mégacaryocytes sont observés au cours de l'hépatite virale de la souris (88).

Le mécanisme de la thrombopénie est discuté:

-le rôle de l'atteinte hépatique a été évoqué puisqu'une thrombopénie modérée existe dans d'autres affections hépatiques(50, 53) mais n'a pas été prouvé.

- l'association de purpuras thrombopéniques à d'autres affections virales est en faveur d'un effet du virus lui même, dont le mécanisme précis reste inconnu.

Deux cas d'hyperplaquettose au cours d'hépatites virales ont été décrits (42). Les deux malades étaient soumis à une corticothérapie, et le rôle de ce traitement semble probable. L'association de cette hyperplaquettose à d'importantes modifications des lipides plasmatiques est signalée.

D - APLASIE MEDULLAIRE POST-HEPATITIQUE.

L'existence d'une insuffisance médullaire transitoire lors de la phase aiguë de l'hépatite virale a déjà été envisagée dans les chapitres précédents. Elle explique l'absence de réponse médullaire à l'hyperhémolyse, la leucopénie transitoire, la chute plus rare et discrète du chiffre des plaquettes sanguines.

Cette insuffisance médullaire transitoire, habituellement bénigne peut être due à un effet direct du virus par multiplication dans les organes hématopoiétiques (88). D'autres virus peuvent entraîner une hypoplasie médullaire traduite dans le sang périphérique par une diminution du nombre de réticulocytes, de lymphocytes, de plaquettes, de granulocytes, apparaissant habituellement dans cet ordre (49). Les anomalies médullaires et périphériques disparaissent en 3 à 14 jours.

Les aplasies médullaires post-hépatitiques sont par contre habituellement irréversibles, et souvent mortelles.

Deux revues générales récentes rapportent 88 cas (2) et 193 cas (44) d'aplasies médullaires post hépatitiques. De nombreux cas sont communs à ces deux revues. D'autres publications ultérieures (6, 7, 10, 17, 41, 95, 96, 100) portent

au dessus de 200 le nombre de cas actuellement connus. Il faut cependant noter que parmi les 193 cas décrits par Hagler (44), 48 sujets avaient reçu avant l'hépatite des drogues pouvant avoir un effet aplasiant; 32 sujets en particulier avaient été traités par le cholramphenicol. Chez 21 malades, l'aplasie était apparue plus d'un an après l'hépatite, ce qui rend plus discutable l'existence d'une relation de cause à effet entre les deux affections.

Le délai entre le début de l'hépatite et l'apparition de l'aplasie est inférieur à 10 semaines dans 88% des cas (2), en moyenne de 9,3 semaines (44). L'âge des sujets atteints est inférieur à 20 ans dans 73% des cas et en moyenne de 18 (2) ou 20 ans (44). Cette répartition en fonction de l'âge est superposable à celle de l'hépatite, alors que l'âge moyen des aplasies médullaires est nettement plus élevé.

Dans les deux séries il existe une nette prédominance masculine.

L'hépatite virale ne présente dans la majorité des cas aucune particularité; elle est habituellement en voie de guérison quand l'aplasie apparaît. Il n'existe pas de corrélation entre la gravité des lésions histologiques hépatiques et la sévérité de l'atteinte médullaire (44).

Le taux de mortalité de l'aplasie post-hépatitique est très élevé: 85,1% (44), 88% (2). Le délai de survie est inférieur à 10 semaines dans 80% des cas. Selon Hagler, le pourcentage de mortalité est plus élevé

chez les femmes que chez les hommes. Il ne semble par contre influencé ni par l'âge, ni par le délai entre le début de l'hépatite et l'apparition de l'aplasie médullaire.

Les différents moyens thérapeutiques utilisés sont peu efficaces. La splenectomie, la corticothérapie, le traitement immunodépresseur ne modifient pas le temps de survie. Pour Ajlouni, l'association de corticoides et d'androgènes augmente le pourcentage de guérison, et augmente le temps de survie si l'évolution reste mortelle. Hagler, par contre, ne note aucune influence du traitement, quel qu'il soit sur l'évolution.

Plusieurs cas de guérison après transplantation de moelle osseuse (7, 96) ont été décrits. Selon Camitta (17) l'aplasie post-hépatitique sévère est l'indication d'une greffe précoce de moelle osseuse.

Les rapports entre hépatite virale et aplasie médullaire restent difficile à expliquer. Il n'existait pas chez les sujets ayant évolué vers une aplasie médullaire de facteur prédisposant particulier. L'hépatite n'a aucune particularité.

L'action du virus sur les organes hématopoïétiques, comme elle a été constatée expérimentalement est possible (49, 88). On explique mal alors la rareté des aplasies médullaires post-hépatitiques. Si le virus de l'hépatite joue un rôle dans le développement de l'aplasie, il n'est pas indispensable puisqu'une hypoplasie médullaire a été observée après une hépatite médicamenteuse (56).

Les anomalies chromosomiques observées par Mella et Lang au cours de l'hépatite virale (72) dans les leucocytes ne sont pas observées au cours des aplasies post-hépatitiques. Chez un seul sujet (2) il existait une anomalie chromosomique atypique.

Un mécanisme immun a été évoqué. Il existait une

hypogammaglobulinémie dans un seul cas (95). La recherche d'anticorps antiérythrocytaires s'est révélée négative dans tous les cas où elle a été faite.

L'association d'une hépatite virale et d'une aplasie médullaire, bien que rare, semble réaliser une entité. Une relation entre les deux affections semble certaine, mais son mécanisme reste actuellement totalement inconnu.

CONCLUSIONS

Le nombre des globules rouges, le taux d'hémoglobine et l'hématocrite ont été étudiés au début et à la fin de l'ictère chez 21 hommes et 18 femmes atteints d'hépatite virale aigue commune. Ces trois paramètres sont significativement plus élevés ($P < 0.001$) au début qu'à la fin de l'hépatite.

Plusieurs arguments cliniques et expérimentaux permettent d'éliminer une fausse érythrocytose due soit à une hémococoncentration initiale, soit à une anémie, en particulier hémolytique, tardive, et suggèrent qu'il existe bien à la phase initiale de l'hépatite une érythrocytose vraie, modérée mais significative.

Les mécanismes de cette érythrocytose sont inconnus. Un certain nombre de faits cliniques et expérimentaux suggère que cette érythrocytose est due à une augmentation du taux sanguin de l'érythropoïétine (ou d'un facteur érythropoïétique). Cette augmentation pourrait être secondaire à la libération dans le sang d'une érythropoïétine hépatique, conséquence de la cytolyse, et/ou à la diminution de la capacité hépatique d'inactivation de l'érythropoïétine plasmatique, conséquence de l'insuffisance hépatocellulaire.

A la fin de ce travail est faite une brève revue des anomalies hématologiques déjà décrites au cours des hépatites virales: anomalies des érythrocytes, des leucocytes, des plaquettes, et aplasie médullaire post-hépatitique.

BIBLIOGRAPHIE

1. ADAMSON J W. - The erythropoietin/hematocrit relationship in normal and polycythemic man: Implications of marrow regulation. Blood, 1968, 32, 597-609
2. AJLOUNI K, DOEBLIN T D. - The syndrome of hepatitis and aplastic anaemia. Br J Haematol, 1974, 27, 345-355.
3. ALT H J, SWANK R L. - Thrombopenic purpura associated with catarrhal jaundice. Report of a case. Ann Intern Med, 1937, 10, 1049-1054.
4. BAEZ-VILLASENOR. - Eosinophilia in infectious hepatitis. JAMA, 1953, 153, 507.
5. BANK H, PASSWELL J. - Absolute erythrocytosis in early infectious hepatitis. Med Chir Dig, 1974, 3, 321-323.
6. BARBIER P, CAUCHIE C, MALAIS S E, LAGNE F, LANGLETS S, DENOLIN-REUBENS R. - Aplasie médullaire au cours d'une hépatite chez un malade atteint de lymphogranulomatose maligne. Acta Gastroenterol Belg, 1971, 34, 484-494.
7. BEGENT R H J, BIRCH J A, CLINK H M, HOCKLEY A, JAMESON B, KAY H E M, KLOUDA P T, LAWLER S D, LAWSON D N, LYNCH S J, Mc ELWAIN T J, POWLES R L, RUSSELL J A, SUMMERSGILL B. - Bone marrow aplasia after infectious hepatitis treated by bone marrow transplantation. Br Med J, 1974, 1, 363-364.

8. BERENI J, CHASTEL C, BEZON A, PHILIBERT H. - Hépatite virale et hémoglobine A2. Presse Med, 1970, 78, 793-794.
9. BINGHAM J. - The macrocytosis of the hepatic disease.
I. Thin macrocytosis. Blood, 1959, 14, 694-707.
10. BLANCHON P, PAILLAS J, HOLLER A, ALLARD C, LANIEU C. - Hépatite virale et aplasie médullaire. Ann Med Intern, 1973, 124, 521-534.
11. BOHR D F. - Erythrocyte fragility in acute infectious hepatitis. J Lab Clin Med, 1946, 31, 1179.
12. BOIVIN P, HAGUENAU F, GALAND C, FAUVERT R. - Etudes sur l'anémie des cirrhoses. III. — Recherche d'un facteur corpusculaire. Glutathion réduit et enzymes globulaires. Nouv Rev Fr Hematol, 1964, 4, 712-715.
13. BOIVIN P, FAUVERT R. - Les anémies des cirrhoses. Revue critique. Pathol Biol, 1969, 17, 645-655.
14. BRIGGS D W, GEORGE W J, FISCHER J W. - Inactivation of erythropoietin by hepatic lysosomes. Proc Soc Exp Biol Med, 1973, 144, 394-399.
15. BRIGGS D W, FISCHER J W, GEORGE W J. - Hepatic clearance of intact and desialylated erythropoietin. Am J Physiol, 1974, 227, 1385-1388.
16. BROWNSTEIN M H, BALLARD H S. - Hepatoma associated with erythrocytosis. Am J Med, 1966, 40, 204-210.

17. CAMITTA B M, NATHAN D G, FORMAN E N, PARKMAN R, RAPPEPORT J M, ORELLANA T D. - Posthepatitic severe aplastic anemia - An indication for early bone marrow transplantation. Blood, 1974, 43, 473-483.
- 18 . CANNON P, PENINGTON D G. - Erythropoietin and hepatoma. Lancet, 1967, 2, 1276-1277.
19. CAWEIN M J, HAGEDORN A B, OWEN C A. - Anemia of hepatic disease studied by radiochromium. Gastroenterology, 1960, 38, 324-331.
20. CHAN T K, TODD D. - Haemolysis complicating viral hepatitis in patients with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Br Med J, 1975, 1, 131-133.
21. CHASTEL C, LE HIR A L, BEZON A, JOSSERAND C, BERENI J. - Variations acquises du taux de l'hémoglobine A2 au cours de l'hépatite virale. Presse Med, 1971, 79, 1283-1284.
22. CHOREMIS C, KATTAMIS C A , KYRIAZAKOV M, GRAVILLIDOV E. - Viral hepatitis in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Lancet, 1966, I, 269-270.
23. CLAIN D, FRESTON J, KREEL L, SHERLOCK S. - Clinical diagnosis of the Budd-Chiari syndrome. A report of six cases. Am J Med, 1967, 43, 544-554.
24. CLAUVEL JP, CHASSIGNEUX J, SELIGMANN M, CHARLEUX H, RIPAUT J, BERNARD J. - L'association polyglobulie-syndrome de Budd-Chiari. A propos d'un cas. Presse Med, 1967, 75, 189-194.

25. CLEARFIELD H R, BRODY J I, TUMEN H J. - Acute viral hepatitis, glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, and hemolytic anemia. Arch Intern Med, 1969, 123, 689-691.
26. COLEMAN J C, EASTWOOD J B, CURTIS J R, FOX R A, EDWARDS M S. -Hepatitis and epidemic hepatitis associated antigen (E.H.A.A.) in a haemodialysis unit with observations on haemoglobin levels. Br J Urol, 1972, 44, 194-201.
27. CONRAD M E, SCHWARTZ F D, YOUNG A A. - Infectious hepatitis - A generalized disease. Am J Med, 1964, 37, 789-801.
28. CONRAD M E. - Persistent haemolysis after infectious hepatitis. Gut, 1969, 10, 516-521.
29. COOPER R A, JANDL J H. - Bile salts and cholesterol in the pathogenesis of target cells in obstructive jaundice. J Clin Invest, 1968, 47, 809-822.
30. COOPER R A. - Lipids of human red cell membrane: normal composition and variability in disease. Semin Hematol, 1970, 7, 296-321.
31. DACIE J V. - The haemolytic anaemias. London, 1967, Churchill.
32. DASTMALTCHI R. - Hépatite virale avec purpura thrombopénique. Thèse, Paris, 1959, n° 96.

33. DISCHE F E, COLDING J R: Agranulocytosis associated with infective hepatitis. Br Med J, 1957, 2, 738-740.
34. DONATI R M, McCARTHY J M, LANGE R D, GALLAGHER N I. - Erythrocythemia and neoplastic tumors. Ann Intern Med, 1963, 58, 47-55.
35. DUKES P P, HAMMOND D, SHORE M, ORTEGA J. - Erythropoietin: a complex with different in vivo and in vitro activities. J Lab Clin Med, 1970, 76, 439-444.
36. ERLINGER S: Resultats de l'exploration fonctionnelle hépatique au cours des principales maladies du foie. in Traité de biologie appliquée, tome V, Paris, 1973, Maloine, p 537-551.
37. ERSLEV A J, KAZAL L A. -Inactivation of erythropoietin by tissue homogenates. Proc Soc Exp Biol Med, 1968, 129, 845-849.
38. FISCHER S, ROHEIM P S. - Role of the liver in the inactivation of erythropoietin. Nature, 1963, 200, 899-900.
39. FRIED W, KILBRIDGE T, KRANTZ S, McDONALD T P, LANGE R D. - Studies on extrarenal erythropoietin. J Lab Clin Med, 1969, 73, 244-248.
40. FRIED W: - The liver as a source of extrarenal erythropoietin production. Blood, 1972, 40, 671, 677.

41. GASTARD J, LEVERGER JC, ROUDIER G, GOSSELIN M, BOUTIN J. - Hépatite virale et aplasie médullaire. Sem Hop Paris, 1975, 51, 1529-1531.
42. GILLOT F, BUREAU O, NOMBALLAIS G. - Hyperplaquettose au cours de deux hépatites virales. Ouest médical, 1970, 23, 1089-1093.
43. GORDON A S, ZANJANI E D, ZALUSKY R. - A possible mechanism for the erythrocytosis associated with hepatocellular carcinoma in man. Blood, 1970, 35, 151-157.
44. HAGLER L, PASTORE R A, BERGIN J J. - Aplastic anemia following viral hepatitis: Report of two fatal cases and literature review. Medicine, 1975, 54, 139-164.
45. HALL C. - Erythrocyte dynamics in liver disease. Am J Med, 1960, 28, 541-549.
46. HAMMOND D, WINNICK S. - Paraneoplastic erythrocytosis and ectopic erythropoietins. Ann NY Acad Sci, 1974, 230, 219-227.
47. HAVENS W P, MARCK R E. - The leucocytic response of patients with experimentally induced infectious hepatitis. Am J Med Sci, 1946, 212, 129-138.
48. HAVENS W P. - Hemagglutination in viral hepatitis. N Engl J Med, 1958, 259, 1202-1206.

49. HOWIE D L, CROSBY W H. - Bone marrow hypoplasia in humans experimentally induced by viral infection. Blood, 1961, 18, 800-801.

50. HUGUENIN A, ALBOU A, AKOUN G. - Hépatite épidémique et purpura thrombocytopénique. Sem Hop Paris, 1956, 32, 4158-4161.

51. JACOBSEN E M, DAVIS A K, ALPEN E L. - Relative effectiveness of phenylhydrazine treatment and hemorrhage in the production of an erythropoietic factor. Blood, 1956, 11, 937-945.

52. JACOBSON L O, GOLDWASSER E, FRIED W, PLAZK L. - Role of the kidney in erythropoiesis. Nature, 1957, 179, 633 - 637.

53. JONES G P, EVANS E G. - Thrombocytopenic purpura in infective hepatitis. Br Med J, 1951, 2, 451-452.

54. JONES P N, WEINSTEIN I M, ETTINGER R H, CAPPS R B. - Decreased red cell survival associated with liver disease. Arch Intern Med, 1955, 95, 93-102.

55. JOSEPHS B N, ROBBINS G, LEVINE A. - Polycythemia secondary to hamartoma of the liver. JAMA, 1962, 179, 127-130.

56. JURGENSEN J C, ABRAHAM J P, HARDY W W. - Erythrois aplasia after halothane hepatitis. Report of a case. Am J Dig Dis, 1970, 15, 577-581.

57. KAN Y W, McFADZEAN A J S, TODD D, TSO S C. - Further observations on polycythemia in hepatocellular carcinoma. *Blood*, 1961, 18, 592-597.
58. KAPLAN S M, ROTHMANN S A, GORDON A S, RAPPAPORT I A, CAMISCOLI J F, PESCHLE C. - Extrarenal sites of erythropoietin production. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1973, 143, 310-313.
59. KATTAMIS C A, TJORTJATOU F. - The hemolytic process of viral hepatitis in children with normal or deficient glucose-6-phosphate dehydrogenase activity. *J Pediatr*, 1970, 77, 422-430.
60. KATZ R, VELASCO M, GUZMAN C, ALESSANDRI H. - Red cell survival estimated by radioactive chromium in hepatobiliary disease. *Gastroenterology*, 1964, 46, 399-404.
61. KIMBER C, DELLER D J, IBBOTSON R N, LANDER H. - The mechanism of anaemia in chronic liver disease. *Q J Med*, 1965, 34, 33-64.
62. KIVEL R M. - Hematologic aspects of acute viral hepatitis. *Am J Dig Dis*, 1961, 6, 1017-1031.
63. KOLK-VEGTER A J, BOSCH E, VAN LEEUWEN A M. - Influence of serum hepatitis on haemoglobin level in patients on regular haemodialysis. *Lancet*, 1973, 1, 526-528.
64. LAWRENCE J H. - Polycythaemia: Physiology, diagnosis and treatment based on 303 cases. *Modern Medical Monographs*, New York, 1955, Grune & Stratton.

65. Leading Article. - Haemolysis in hepatitis and jaundice. Br Med J, 1969, I, 637-638.

66. LEHMAN C J, ERSLEV A J, MYERSON R M. - Erythrocytosis associated with hepatocellular carcinoma. Am J Med, 1963, 35, 439-442.

67. LIBRE E P, RODILOSSO P T. -Hepatoma with dysproteinemia and erythrocythaemia. Arch Intern Med, 1965, 115, 48 - 53

68. LOEBER J G, BOSCH E, GOUDSMIT R, KOLK-VEGTER A J. - The effect of some liver enzyme inhibitors on the hepatic inactivation of erythropoietin in mice. Br J Haematol, 1974, 27, 163-170.

69. McFADZEAN A J S, TODD D, TSO S C. Erythrocytosis associated with hepatocellular carcinoma. Blood, 1967, 29, 808-811.

70. McINTYRE N, HEATHCOTE J. - The laboratory in the diagnosis and management of viral hepatitis. In: Clinics in Gastroenterology, Viral hepatitis, 1974, London, Tygstrup, p 317-336.

71. MARIE J, FLEURY J, HENNEQUET A, DESBOIS J C, CLOUP M, WATCHI J M. - Ictère grave cirrhogène avec acanthocytose chez le nourrisson. (A propos de trois observations). Ann Pediatr, 1967, 43, 547-553.

72. MELLA B, LANG D J. - Leucocyte mitosis: Suppression in vitro associated with acute infectious hepatitis. Science, 1967, 155, 80-81.

73. MENICAGLI V. - Su due casi di anemia emolitica acuta in corso di epatite virale. Minerva Med, 1968, 59, 3359-3402.
74. MIRAND E A , MURPHY G P. - Erythropoietin alterations in human liver disease. NY State J Med, 1971, 71, 860-864.
75. MOOLTEN S E, CLARK E. - Viremia in acute hemolytic anemia and in autohemagglutination. Report of a case and review of the literature with special reference ti the virus of Newcastle disease. Arch Intern Med, 1952, 89, 270-292.
76. MOSSE M. -Polyglobulie und leberekrankung. Z Klin Med, 1914, 79, 431-440.
77. NAGARAJU M, WEITZMAN S, BAUMANN G. - Viral hepatitis and agranulocytosis. Am J Dig Dis, 1973, 18, 247-252.
78. NAKAO K, KIMURA K, MIURA Y, TAKAKU F. - **E**rythrocytosis association with carcinoma of the liver (with erythropoietin assay of tumor extract). Am J Med Sci, 1966, 251, 161-165.
79. NATHAN D G, SCHUPAK E, STOHLMAN F, MERRILL J P. - Erythropoiesis in anephric man. J Clin Invest, 1964, 43, 2158-2162.
80. NEERHOUT R C. - Reversibility of the erythrocyte lipid abnormalities in hepatic disease. J Pediatr, 1968, 73, 364-373.

81. NEERHOUT R C. - Abnormalities of erythrocyte stromal lipis in hepatic disease. J Lab Clin Med, 1968, 71, 438-447.

82. OPOLON P, HADCHOUEL P, HECHT Y, COMBRISSEON A, VERGOZ D, CAROLI J. - Les désordres hématologiques au cours des ictères graves. Ann Med Intern, 1971, 122, 701-708.

83. PAK S G, SHAROV G. - The water-electrolyte balance in infectious hepatitis. Klinicheskaja Medicina, 1972, 2, 105-110.

84. PARKER R G F. - Occlusion of the hepatic veins in man. Medicine, 1959, 38, 369 - 375.

85. PERELMAN R, BORALEVI C, DUBOIS C, DESBOIS J C, WATCHI J M, HAMBOURG M, MARIE J. - Erythroblastopénie aigue (syndrome d'Owren-Gasser) et anémie hémolytique aigue au cours d'une hépatite virale. Varicelle maligne terminale. Sem Hop Paris, 1969, 16, 450-456.

86. PETERSON R E. - Plasma radioactive iron turnover in acute viral hepatitis. Proc Soc Exp Biol Med, 1953, 84, 47-50.

87. PHILLIPS S M, SILVERS N P. - Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, infectious hepatitis, acute hemolysis and renal failure. Ann Intern Med, 1969, 70, 99-104.

88. PIAZZA M, PICCININO F, MATANO F. - Haematological changes in viral (MHV-3) murine hepatitis.

Nature, 1965, 205, 1034-1035.

89. PITCHER C S, WILLIAMS R. - Reduced red cell survival in jaundice and its relation to abnormal glutathione metabolism. Clin Sci, 1963, 24, 239-252.

90. POWELL L W, DUNNICLIFF M, BILLING B. - Red cell survival in experimental cholestatic jaundice. Br J Haematol, 1968, 15, 429-435.

91. PRENTICE T C, MIRAND E A. - Effect of acute liver damage plus hypoxia on plasma erythropoietin content. Proc Soc Exp Biol Med, 1957, 95, 231-234.

92. RAFFENSPERGER E C. - Acute acquired hemolytic anemia in association with acute viral hepatitis. Ann Intern Med, 1958, 48, 1243-1253.

93. REISSMAN K R, NOMURA T. - Erythropoietin formation in isolated kidneys and liver. In: L O Jacobson and M Doyle, Erythropoiesis, New York, 1962, Grune et Stratton, p 71.

94. REY J, FREZAL J L, LAMY M. - Pathogénie de l'acanthocytose. Nouv Rev Fr Hematol, 1963, 3, 60-62.

95. REY J M, BUSSEL A, TCHERNIA G, NIAUDET P. - L'hépatite virale avec aplasie médullaire chez l'enfant. A propos de 5 observations. Arch Fr Pediatr, 1973, 30, 1015-1029.

96. ROCHANT H, MANNONI P, BRUN B, BEAUJEAN F, KRITVITSKI A, DUVAL J, DREYFUS N. - Aplasie post-hépatitique traitée par greffe de moelle osseuse allogénique. Guérison depuis plus de deux ans. Persistance d'une chimère hématopoiétique totale. Réaction du greffon contre l'hôte. *Nouv Presse Med*, 1975, 4, 1183-1187.

97. ROH B L, PAULO L G, FISCHER J W. - Metabolism of erythropoietin by isolated perfused livers of dogs treated with SKK 525 A. *Am J Physiol*, 1972, 223, 1345-1348.

98. SALEN G, GOLDSTEIN F, HAURANI F, WIRTS W. - Acute hemolytic anemia complicating viral hepatitis in patients with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Ann Intern Med*, 1966, 65, 1210-1220.

99. SANTER M A, WALDMANN T A, FALLON H J. - Erythrocytosis and hyperlipemia as manifestations of hepatic carcinoma. *Arch Intern Med*, 1967, 120, 735-741.

100. SCARABICCHI S, RAZZI A. - Anemia aplastica postepatitica. *Minerva Med*, 1974, 65, 1493-1496.

101. SCHOOLEY J C, MAHLMANN L J. - Erythropoietin production in the anephric rat. I. Relationship between nephrectomy, time of hypoxic exposure, and erythropoietin production. *Blood*, 1972, 39, 31-38.

102. SCHOOLEY J C, MAHLMANN L J. - Extrarenal erythropoietin production by the liver in the weanling rat. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1974, 143, 1081-1083.

103. SCHOOLEY J C, MAHLMANN L J. - Hepatic erythropoietin production in the lead-poisoned rat. Blood, 1974, 43, 425-428.

104. SCOTT D, THEOLOGIDES A. - Hepatoma, erythrocytosis, and increased serum erythropoietin developing in long-standing hemochromatosis. Am J Gastroenterol, 1974, 61, 206-211.

105. SING S V. - Primary amyloidosis with portal hypertension and erythrocytosis. J Assoc Physicians India, 1973, 22, 373-378.

106. SUTNICK A I, BLUMBERG B S, LUSTBADER E D. Elevated serum iron levels and persistent Australia antigen (HBsAg). Ann Intern Med, 1974, 81, 855-856.

107. TCHERNIA G, NAVARRO J, BECART R, CASOPRANA A. - Anémie hémolytique avec acanthocytose et dyslipidémie au cours de deux hépatites néonatales. Arch Fr Pediatr, 1968, 25, 729-743.

108. TCHERNIA G, VITERBO G, HABIB E, BECART-MICHEL R, ALAGILLE D. - L'anémie au cours des affections hépatobiliaires du nourrisson. Arch Fr Pediatr, 1970, 27, 829-848.

109. THEODORE C, NUSINOVICI P, DARNIS S. - Polyglobulie et amylose hépatique. Présentation orale, Entretiens médico-chirurgicaux de l'Hôpital St Antoine - Seance du 12 Avril 1975.

110. THOMAS M, CAROLI J. - Polycythémie et syndrome de Budd-Chiari. A propos de 17 observations. Ann Med Intern, 1971, 12, 1176-1186.

111. THORLING E B. - Hepatocellular carcinoma associated with erythrocytosis. Scand J Haematol, 1972, Supplément n°17, 44-57.

112. THYS O, MAINGUET P, BONNYNS M, FARNIR A, CAUCHIE C, JACOBS E, BASTENIE P A. - Purpura thrombocytopénique au cours d'une hépatite ictérogène. Sem Hop Paris, 1965, 41, 2246-2249.

113. TSO S C, HUA A S P. - Erythrocytosis in hepatocellular carcinoma: a compensatory phenomenon. Br J Haematol, 1974, 28, 497-503.

114. VACHON A, FAVRE GILLY J, DISSARD P, MOREL P. - Purpura thrombopénique mortel apparu au décours d'une hépatite ictérogène aigue. Lyon Med, 1954, 191, 260-264.

115. WARREN S, DRAKE W L. - Primary carcinoma of the liver in hemochromatosis. Am J Pathol, 1951, 27, 573-609.

116. WASSERMAN L R, STAS D, SCHWARTZ L, FUDENBERG H. - Symptomatic and hemopathic hemolytic anemia. Am J Med, 1956, 18, 961-989.

117. WINTROBE M M. - Clinical Hematology, 4th edit., Lea and Febiger, Philadelphia, 1956.

118. WRIGHT C S, GARDNER E. - A study of the role of acute infection in precipitating crises in chronic hemolytic states. Ann Intren Med, 1960, 52, 530-537.

